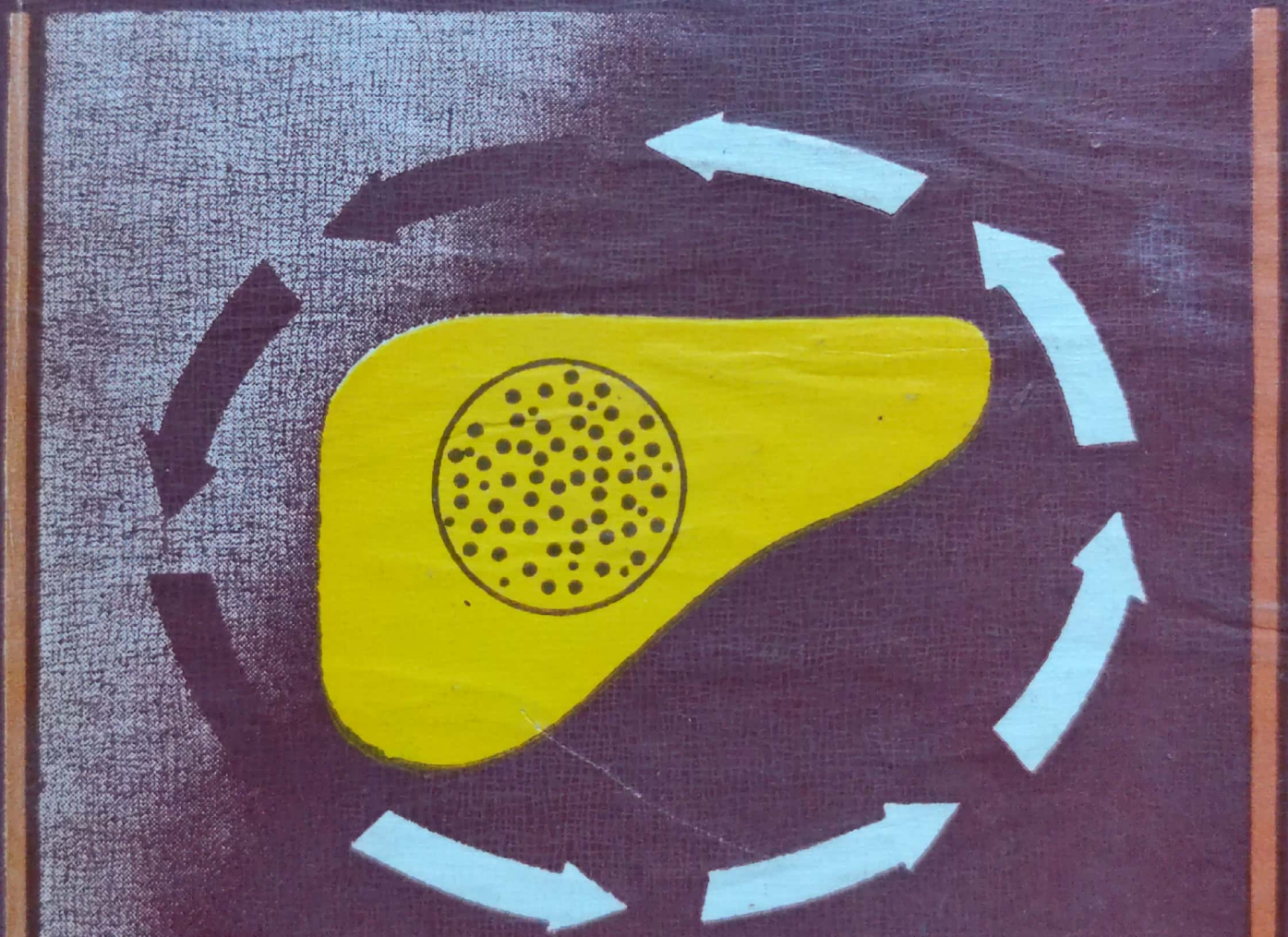
MONICA SABĂU

# EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE B



dacia

Scanned with OKEN Scanner

MONICA SABĂU

# EPIDEMIOLOGIA HEPATITEI VIRALE B

EDITURA DACIA
CLUJ-NAPOCA, 1987

Scanned with OKEN Scanner

# CUVÎNT ÎNAINTE

*Întreaga problematică a hepatitelor virale, dar mai ales cea a hepatitei B se menține în actualitate în întreaga lume, din cauza morbidității mari greu de influențat, a consecințelor socio-economice pe care le generează, a cronicizării și chiar a eventualei malignizări finale.*

*Neexistînd deocamdată posibilități de tratament specific, chimioterapic, cunoașterea epidemiologiei hepatitei virale B și a măsurilor de prevenție constituie principalele premise ale prevenirii infecției, respectiv a îmbolnăvirii.*

*Volumul de față, pentru a cărui publicare autoarea mulțumește editurii Dacia, care a dovedit o atitudine plină de înțelegere și receptivitate, abordează aspectele epidemiologice ale infecțiilor cauzate de virusul hepatitei B, punînd accent pe factorii care intervin în geneza procesului epidemiologic, pe formele de manifestare ale acestuia, pe incidența și distribuția geografică a infecției, care oferă o imagine de ansamblu a răspîndirii acestei afecțiuni.*

*Eforturile din ultimul deceniu în domeniul imunoprevenției acestor infecții face impetuos necesară cunoașterea de către personalul medical, inclusiv cel de specialitate, a valorii preventionale reale a imunoglobulinelor, precum și a posibilităților oferite de utilizarea diverselor generații de vaccin hepatitic B, lucrarea căutînd să răspundă, cel puțin parțial, acestor deziderate.*

*Pentru sprijinul generos și competent în orientarea mea spre cercetarea epidemiologiei hepatitelor virale, pentru prețioasele indicații bibliografice care mi-au facilitat înțelegerea mai deplină a unor probleme legate de patologia și epidemiologia acestor infecții, precum și pentru lecturizarea lucrării de către conf. dr. Kasza Ladislau îmi exprim întreaga gratitudine și un profund respect.*

Autoarea



Scanned with OKEN Scanner

## ABREVIERI

AgAu = antigenul Australia
HDAg = antigenul delta
anti-HBs = anticorpi față de antigenul de suprafață al virusului hepatitei B
anti-HBc = anticorpi față de antigenul de centru al virusului hepatitei B
anti-HBc IgM = anticorpi de subclasă față de antigenul de centru al virusului hepatitei B
anti-HBe = anticorpi față de antigenul „e" al virusului hepatitei B
anti-HAV = anticorpi față de virusul hepatitei A
anti-HAV IgM = anticorpi de subclasă față de virusul hepatitei A
anti-HDV = anticorpi față de virusul hepatitei delta
anti-WHc (WHs) = anticorpi față de antigenele virusului hepatitei marmotei
BCF = boala cronică de ficat
CHP = carcinom hepatocelular primitiv
CEF = contraelectroforeză
DNA = acid dezoxiribonucleic
DNA-HBV = genomul virusului hepatitei B
DNA-GSHV = genomul virusului veveriței de pământ
DHV = virusul hepatitei raței de China (duck hepatitis virus)
DHBsAg = antigenul de suprafață al virusului hepatitei raței de China
DSS = dodecil sulfat de sodiu
EID = electroimunodifuzie
FC = reacția de fixare a complementului
GPT, GOT = transaminaze serice
GSHV = virusul hepatitei veveriței de pământ (ground squirrel hepatitis virus)
GSHBsAg = antigenul de suprafață al virusului hepatitei veveriței de pământ
HAV = virusul hepatitei A
HBV = virusul hepatitei B
HDV = virusul hepatitei delta
HNANB = hepatită non-A, non-B
HPT = hepatită posttransfuzională
HCA = hepatită cronică activă
HCP = hepatită cronică persistentă
HBsAg, HBcAg, HBeAg = antigene ale virusului hepatitei B
HBsAg/ayw, adw, ayr, adr = subtipuri ale antigenului de suprafață
HB pre-SAg = antigenul de suprafață codificat de regiunea pre-S.
HLA = antigene de histocompatibilitate
HPR = hemaglutinarea pasivă reversă
HP = hemaglutinarea pasivă
HDNAP = DNA polimeraza dependentă de DNA viral
Ig (G, M, A) = imunoglobuline (G, M, A)
IgN = imunoglobulinele normale



Scanned with OKEN Scanner

Ig/Sp = imunoglobuline specifice
ID = tehnica de imunodifuzie
IF = tehnica de imunofluorescență
IEM = tehnica de imunoelectronomicroscopie
IAHA = tehnica de imunoaderență-hemaglutinare
IN = infecție nosocomială
ME = microscopie electronică
RIA = metoda radioimună
RNA = acid ribonucleic
SIDD = sindromul de imunodeficiență dobîndită
VH = hepatita virală
VHA = hepatita virală A
VHB = hepatita virală B
VNANB = virusurile hepatitei non-A, non-B
WHV = virusul hepatitei marmotei (woodchuck hepatitis virus)
WHBsAg = antigenul de suprafață al virusului hepatitei marmotei

Scanned with OKEN Scanner

# CUPRINS


*Cuvînt înainte* . . . . . 5
*Abrevieri* . . . . . 6
1. Introducere . . . . . 11
2. Agentul cauzal al hepatitei B . . . . . 14
2.1. Încadrarea taxonomică a virusului hepatitei B . . . . . 14
2.2. Structura virusului hepatitei B . . . . . 15
2.2.1. Componenta de centru a virusului hepatitei B . . . . . 16
2.2.2. Componenta externă a virusului hepatitei B . . . . . 19
2.2.3. Sistemul antigenic „E" . . . . . 22
2.2.4. Virusul hepatitei delta . . . . . 24
2.2.5. Anticorpii specifici antigenelor asociate virusului hepatitei B . . 28
2.3. Semnificaţia detectării markerilor serici sau intrahepatici asociaţi virusului hepatitei B . . . . . 31
2.3.1. Metode de detectare a markerilor serologici ai virusului hepatitei B 31
2.3.2. Semnificaţia markerilor serologici ai virusului hepatitei B . . . 32
2.3.3. Incidenţa markerilor serologici ai virusului hepatitei B în infecţia acută . . . . . 33
2.3.4. Markerii virusului hepatitei B în boala cronică de ficat . . . . 36
2.3.5. Markerii virusului hepatitei B la persoane aparent sănătoase . 42
2.4. Rezistenţa virusului hepatitei B . . . . . 48
2.5. Infecţia experimentală cu virusul hepatitei B . . . . . 50
2.5.1. Infecţia experimentală la om . . . . . 50
2.5.2. Transmiterea infecţiei la animale . . . . . 51
2.6. Cultivarea virusului hepatitei B . . . . . 54
3. Procesul epidemiologic al infecţiilor produse de virusul hepatitei B . . . . . 57
3.1. Izvorul epidemogen . . . . . 57
3.1.1. Omul bolnav ca sursă de contagiune . . . . . 57
3.1.2. Purtătorii de HBsAg, surse de infecţie . . . . . 60
3.2. Căile de transmitere . . . . . 68
3.2.1. Transmiterea percutană . . . . . 69
3.2.2. Transmiterea pe cale orală . . . . . 71
3.2.3. Transmiterea aeriană . . . . . 72
3.2.4. Transmiterea prin contact direct fizic . . . . . 72
3.2.5. Transmiterea sexuală . . . . . 74
3.2.6. Transmiterea perinatală . . . . . 76
3.3. Populaţia receptivă . . . . . 83
3.3.1. Receptivitatea la infecţia produsă de virusul hepatitei B . . . 83
3.3.2. Răspunsul organismului faţă de contaminarea cu virusul hepatitei B 84
3.3.3. Hepatita virală B infecţie nosocomială majoră . . . . . 89




Scanned with OKEN Scanner

3.3.3.1. *Aprecierea morbidității prin hepatită virală la personalul medical* 91
3.3.3.2. *Incidența markerilor serologici ai virusului hepatitei B la personalul medical* . . . . . 93
3.3.3.3. *Aprecierea surselor de infecție cu virusul hepatitei B în mediul spitalicesc* . . . . . 98
3.4. Formele de manifestare ale procesului epidemiologic . . . . . 101
3.4.1. Manifestarea procesului epidemiologic în infecțiile cauzate de virusul hepatitei B . . . . . 101
3.4.2. Incidența și distribuția geografică a hepatitelor virale . . . . 103
3.4.2.1. Incidența hepatitei B acute și a portajului de HBsAg . . . . 104
3.4.2.2. Incidența hepatitei B posttransfuzională . . . . . 110
3.4.2.3. Incidența hepatitei B cronice, a cirozei și a carcinomului hepatocelular primitiv . . . . . 113
3.4.2.4. Distribuția geografică a subtipurilor HBsAg . . . . . 119
3.4.2.5. Incidența infecției delta . . . . . 122
3.4.2.6. Alte sindroame asociate infecției cu virusul hepatitei B . . . 124
3.4.3. Influența infecției cu virusul hepatitei B asupra fertilității, sarcinii și produsului de concepție . . . . . 125
3.4.4. Infecția cu virusul hepatitei B la turiști . . . . . 127
4. Combaterea și profilaxia infecțiilor produse de virusul hepatitei B . . . . . 129
4.1. Măsuri față de izvorul epidemogen . . . . . 129
4.1.1. Conduita față de bolnavii acuți și purtătorii de virus . . . . 129
4.1.2. Conduita față de contacți . . . . . 133
4.1.3. Conduita față de convalescenți . . . . . 133
4.2. Măsuri față de căile de transmitere . . . . . 134
4.2.1. Influențarea transmiterii percutane a virusului hepatitei B . . 134
4.2.2. Influențarea transmiterii nepercutane a virusului hepatitei B . 137
4.3. Măsuri care vizează receptivitatea populației . . . . . 138
4.3.1. Imunoprevenția pasivă . . . . . 138
4.3.1.1. *Profilaxia de preexpunere* . . . . . 139
4.3.1.2. *Profilaxia de postexpunere* . . . . . 140
4.3.2. Imunoprevenția activă . . . . . 142
4.3.2.1. *Surse de imunogeni* . . . . . 142
4.3.2.2. *Metode de preparare a vaccinului* . . . . . 143
4.3.2.3. *Siguranța preparatelor vaccinale* . . . . . 147
4.3.2.4. *Aprecierea imunogenității vaccinului* . . . . . 147
4.3.2.5. *Posibilități de aplicare a vaccinării antihepatită B* . . . . . 148
4.3.2.6. *Indicații de vaccinare* . . . . . 151
4.3.2.7. *Doze și scheme de vaccinare* . . . . . 152
4.3.2.8. *Reacții postvaccinale* . . . . . 153
4.3.2.9. *Avantajele și dezavantajele aplicării vaccinului hepatitic B* . . 154
4.3.3. Imunizarea pasiv-activă . . . . . 155
4.4. Profilaxia transmiterii perinatale a virusului hepatitei B . . . . . 156
4.5. Profilaxia infecțiilor nosocomiale produse de virusul hepatitei B . . . . . 160
4.5.1. Descoperirea și neutralizarea surselor de infecție cu virusul hepatitei B din spital . . . . . 160
4.5.2. Neutralizarea transmiterii virusului hepatitei B în unități de spital 161
4.5.3. Influențarea imunității persoanelor receptive din unități spitalicești 164
5. Bibliografie selectivă . . . . . 165
6. Summary . . . . . 180
7. Index de autori . . . . . 183
8. Index de subiecte . . . . . 192



Scanned with OKEN Scanner

# 1. INTRODUCERE

Procesele inflamatorii hepatice au un larg spectru etiologic, putînd fi cauzate de virusurile hepatitice, virusul citomegalic, varicelos, Epstein-Barr, rubeolos, Coxsackie, de unele virusuri exotice (virusul amaril, Lassa și Ebola) sau de virusuri simiene (virusul Marburg).

Sub denumirea de hepatite virale sînt recunoscute trei entități morbide: hepatita cu virus A, hepatita cu virus B, hepatitele non-A, non-B, la care se mai adaugă hepatita delta.

Sfera noțiunii de hepatite virale este mult mai largă decît cea convențională, cuprinzînd și procesele cronice hepatice apărute mai ales după infecția cu HBV și VNANB.

Termenul de hepatite virale reflectă adecvat pluralitatea etiologică a infecției, concept ce constituie o prioritate a școlii românești de virusologie (Nicolau și Cajal, 1950).

Testele serologice actualmente existente permit stabilirea cu certitudine a etiologiei virale pentru infecțiile de tip A și B, diagnosticul HNANB fiind bazat deocamdată pe excludere.

Descoperirea care a impulsionat cercetările în domeniul hepatitelor virale, care a deschis noi orizonturi în cunoașterea acestor îmbolnăviri sub toate aspectele, inclusiv cel etiologic, a fost identificarea de către Blumberg (1965) a antigenului Australia.

Observațiile acestui autor au fost confirmate ulterior de către Prince (1968), Giles (1969), Okochi (1969), fiind stabilită și relația de cauzalitate AgAu-hepatită de tip B.

Amplele determinări serologice, efectuate de Blumberg (1967), au permis formularea unor observații epidemiologice importante, cum ar fi prezența acestui antigen în proporții ridicate la leucemici, decelarea lui la copii cu sindrom Down, stabilirea identității dintre AgAu și tulpina $MS_2$ izolată de Krugman (1970).

După anul 1970, succesiunea evenimentelor care au permis caracterizarea virusurilor hepatitice a fost rapidă:

— Vizualizarea la microscopul electronic a HBV de către Dane (1970);

— Descoperirea de către Almeida (1971) a nucleocapsidei HBV;

— Identificarea de către Hirshman (1971) și Kaplan (1973) a HDNAP și ulterior de către Robinson (1974), a DNA viral;

— Descoperirea de către Magnius și Espmark (1972) a unui nou sistem antigenic HBeAg/anti-HBe;

— Caracterizarea structurii antigenelor și a anticorpilor asociați HBV, precum și perfecționarea unei game largi de teste pentru evidențierea acestora;

— Stabilirea tipului de răspuns serologic față de infecția cu HBV și clarificarea unor aspecte de patogenie a hepatitei B (Hoofnagle, 1975);

— Transmiterea experimentală a hepatitei B la cimpanzei (Barker, 1973) și a hepatitei A la marmosetă (Deinhardt, 1967);

— Vizualizarea la microscopul electronic a HAV de către Feinstone (1973), confirmată de Almeida (1974), și de către Thornton (1975), respectiv obținerea de metode sensibile de decelare a anti-HAV;

— Perfecționarea continuă a măsurilor profilactice aplicate în prevenirea hepatitelor virale, mai ales a celei B, de la primele încercări efectuate de Krugman (1970), la cele care au culminat cu obținerea vaccinului hepatitic B (Hilleman, 1978);

— Descoperirea și descrierea unui nou tip de hepatită HNANB;

— Descoperirea și caracterizarea virusului delta (Rizzetto, 1977);

— Izolarea HAV în culturi celulare și propagarea acestuia *in vivo* pe liniile $FRhK_6$ (Provost, 1975);

— Efectuarea de studii de imunizare pasivă și stabilirea indicațiilor de utilizare a IgN și Ig/Sp în cure de pre și postexpunere la HBV;

— Prepararea de vaccinuri derivate din plasma umană $HBsAg^+$, efectuarea unor studii de control privind imunogenitatea, siguranța și eficiența lor și stabilirea priorităților de vaccinare (Hilleman, 1975, 1978), (Gerin, 1975), (Reesink, 1976), (Cabasso, 1978), (Alter, 1978), (Maupas, 1978), (Barin, 1979), (Szmuness, 1981), (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1982);

— Obținerea unor noi generații de vaccinuri hepatitice B prin tehnici de recombinare DNA sau pe bază de polipeptide sintetice (Charnay, 1980), (Edman, 1981), (Moriarty, 1981), (Smith, 1983), (Dienstag, 1984), (Moss, 1984), (Valenzuela, 1984), (Schalm, 1985), (Purcell, 1985), (Hollinger, 1986);

— Descrierea unor virusuri animale (WHV, GSHV, DHV), asemănătoare ca structură cu HBV, incluse împreună cu acesta din urmă în familia Hepadnaviridae (Summers, 1978), (Marion, 1980), (Mason, 1980).

În prezent, morbiditatea prin hepatite virale înregistrează valori ridicate cu considerabile variații în funcție de arealul geografic.

Paralel cu creșterea morbidității prin hepatite virale, hepatita B ocupă o pondere destul de importantă (Mosley, 1972), (Voiculescu, 1975), (Gust, 1981).

Această creștere a morbidității hepatitei B se datorește unor particularități biologice, biochimice și morfologice ale HBV care generează o relație virus-celulă gazdă foarte complexă, cu un larg răspuns imunologic și clinic, precum și datorită rezervorului imens de virus din natură și a posibilităților multiple de diseminare a acestuia (Iwarson, 1980), (London, 1985).

Studiile serologice au demonstrat că trăsătura predominantă a epidemiologiei infecțiilor produse de HBV este determinată de lanțul continuu al infecțiilor subclinice, din care rezultă un număr apreciabil de persoane purtătoare de HBsAg sau de alți markeri ai HBV (Szmuness, 1978).

Importanța hepatitelor virale ca problemă de sănătate publică nu rezidă numai din morbiditatea crescută și în continuă creștere, ci și din caracteristicile clinico-evolutive ale infecției, fiind posibilă cointeresarea și a altor țesuturi și organe în afara ficatului.

Potențialul ridicat de cronicizare, indus mai ales de HBV și VNANB nu este de asemenea de subestimat.



Scanned with OKEN Scanner

Numeroase studii au indicat o incidență crescută a markerilor serologici ai HBV în BCF, inclusiv în CHP, HBV fiind considerat unul din primele virusuri umane la care asocierea etiologică cu CHP a fost parțial stabilită.

În SUA, un individ HBs pozitiv riscă de 22 de ori mai mult să dezvolte CHP, comparativ cu un subiect HBs negativ; în Taiwan acest risc fiind de 10 ori mai mare decît în SUA (Beasley, 1982).

Hepatitele virale sînt responsabile, de asemenea, de importante consecințe economice generate de costul îngrijirilor medicale prin spitalizare, uneori de lungă durată, de tratamentul aplicat, de concediile medicale, la care se mai adaugă pierderile umane posibile, deloc de neglijat.

Consecințele imediate și la distanță pe care hepatitele virale le au asupra sănătății populației, și implicit asupra economiei, au făcut din ele o problemă centrală de sănătate publică, pe plan mondial (WHO Reports 1973, 1975, 1977), focalizînd preocupările lumii medicale spre descifrarea acestui capitol de patologie infecțioasă (Teodorovici, 1981).

Achizițiile din ultima perioadă de timp au confirmat nu numai unele fapte de observație clinică din trecut, dar au contribuit mai ales la lămurirea unor aspecte necunoscute ale infecțiilor produse de virusurile hepatitice, în special a celor cauzate de HBV.

Țara noastră are o veche tradiție în studierea hepatitelor virale; cercetarea, inițiată de academicianul St. S. Nicolau (1950, 1961, 1963), creatorul școlii românești de virusologie, este continuată astăzi de Institutul de Virusologie din București și de o serie de colective din țară.

Cercetările efectuate în această direcție sînt materializate în numărul impresionant de mare de lucrări cu care școala românească contribuie la mai buna cunoaștere a structurii etiologice și a caracteristicilor clinice și epidemiologice ale infecților hepatitice din arealul nostru (Nicolau, 1961), (Păun, 1975), (Voiculescu, 1977), (Kasza 1977), (Teodorovici, 1977, 1981), (Buligescu, 1981), (Dragomirescu, 1980), (Babeș, 1983).

Studiul de față a căutat să abordeze mai ales aspectele epidemiologice ale infecțiilor produse de HBV, punînd accent pe factorii care intervin în geneza procesului epidemiologic, pe formele de manifestare ale acestuia, subliniindu-se ponderea pe care, HBV o are în structura etiologică a infecțiilor hepatitice, incidența markerilor virali în formele acute și cronice de boală, precum și la persoanele sănătoase.

În afara posibilităților de profilaxie specifică a infecțiilor induse de HBV sînt dezbătute măsurile de combatere a procesului epidemiologic precum și cele de prevenire a infecțiilor nosocomiale, care, în condițiile complexe de spital, îmbracă aspecte deosebite, uneori greu de controlat și prevenit.

Dorim să avizăm pe cititori că nu am avut intenția de a face o prezentare exhaustivă a problemelor legate de aspectul epidemiologic al infecțiilor produse de HBV, deoarece explozia informațională din ultimii ani implică dificultăți în selectarea datelor, numărul publicațiilor în acest domeniu atingînd o cifră considerabilă, ci doar o punere la punct a etapelor procesului epidemiologic, a formelor sale de manifestare și a măsurilor profilactice și de combatere, care sînt în prezent disponibile.

Scanned with OKEN Scanner

# 2. AGENTUL CAUZAL AL HEPATITEI VIRALE B

## 2.1. ÎNCADRAREA TAXONOMICĂ A VIRUSULUI HEPATITEI B

Deşi un număr mare de virusuri afectează ficatul, termenul de virusuri hepatitice se atribuie numai HAV, HBV şi VNANB, virusuri cu structuri şi caracteristici biofizice şi biochimice diferite, dar cu o trăsătură comună, ţinta hepatică (Purcell, 1982).

Virusul hepatitei A este un virus RNA, aparţinînd familiei Picornaviridae, denumirea sa taxonomică este Enterovirus tip 72 (Melnick, 1982).

Virusul hepatitei B, precum şi alte trei virusuri animale: WHV (woodchuck hepatitis virus), izolat de la Marmota monax (Summers, 1978), GSHV (ground squirrel hepatitis virus), de la Spermophilus beecheyi (Marion, 1980) şi DHV (duck hepatitis virus) de la Anas domesticus (Mason, 1980), avînd caracteristici comune, au fost incluse, la sugestia lui Robinson (1980), în familia Hepadnaviridae. Prototipul acestei familii este HBV cu denumirea taxonomică de Hepadnavirus tip 1.

Proprietăţile definitorii ale familiei hepadnavirusurilor sînt următoarele (Robinson, 1983, 1984), (Melnick, 1982):

— Existenţa de virioni cu ultrastructură caracteristică: particule cu dublu contur de 42 nm, cu o nucleocapsidă „core" de 27 nm, alături de forme incomplete sferice sau filamentoase, cu diametrul de 22 nm, dar cu lungimi variabile;

— Existenţa în structura virionului a unui DNA circular, cu o lungime corespunzătoare la 3200 perechi baze, avînd o regiune monocatenară de lungime variabilă;

— Prezenţa HDNAP care completează regiunea monocatenară a DNA;

— Existenţa unui polipeptid covalent ataşat la extremitatea 5' a catenei lungi a DNA;

— Structură antigenică complexă formată din trei sisteme antigenice: HBsAg, HBcAg şi HBeAg;

— Prezenţa proteinkinazei în componenta core;

— Tropismul hepatic;

— Inducerea de infecţii cu evoluţie acută sau cronică, inclusiv CHP sau leziuni tisulare extrahepatice mediate de complexele imune;

— Integrarea genomului viral în genomul hepatocitelor infectate;

— Replicarea asimetrică a genomului viral, cu transcrierea inversă, de pe RNA, a catenei lungi a DNA şi formarea prin complementare a catenei scurte. Transcrierea inversă este o reminiscenţă a replicării retrovirusurilor. Studii recente (Robinson, 1986), (Gerin, 1986), (Miller, 1986), care au demonstrat existenţa unei analogii a secvenţelor nucleotidice ale genomului hepadnavirusurilor şi a retrovirusurilor, sugerează că aceste două familii ar fi înrudite.



Scanned with OKEN Scanner

## 2.2. STRUCTURA VIRUSULUI HEPATITEI B

De la afirmațiile lui Findlay (1944), că agentul cauzal al hepatitei B este de natură virală, afirmație dovedită prin experimente umane, cel mai important eveniment care a revoluționat cercetările în domeniul hepatitelor virale și în special în hepatita B a fost descoperirea AgAu.

Studiind polimorfismul lipoproteinelor serice prin reacții de imunodifuzie, Blumberg (1965) a remarcat apariția unei linii de precipitare între serul unui aborigen australian și seruri provenite de la politransfuzați. A fost, de asemenea, remarcat faptul că aceste linii de precipitare aveau afinitate tinctorială caracteristică proteinelor.

Deoarece inițial nu s-a putut stabili natura exactă a acestui antigen, el a fost denumit antigenul Australia.

Ulterior Prince (1968) denumește această proteină, cu caracter antigenic, „serum hepatitis antigen", Gocke (1969), îl denumește „hepatitis antigen", deoarece a fost găsit în ambele forme de hepatită, iar McCollum (1969), sugerează termenul de „hepatitis associated antigen".

La testările repetate ale unui bolnav care prezenta sindrom Down, grupul de cercetători, condus de Blumberg, a constatat conversiunea AgAu negativ în AgAu pozitiv, ceea ce venea în contradicție cu ipoteza inițială, după care AgAu ar fi un sistem nou în cadrul polimorfismului protidic, cu caracter imuabil, ereditar.

Cercetările biochimice și histologice ale unui asemenea caz, respectiv îmbolnăvirea de hepatită a colaboratoarei dr. Blumberg, în serul căreia s-a evidențiat AgAu, au constituit argumente decisive în stabilirea relației de cauzalitate AgAu-hepatită B.

Această conexiune a fost susținută la scurt timp și de Okochi (1968), care, plecînd de la cercetarea antiserurilor față de AgAu, descoperă un asemenea antiser la un bolnav de leucemie care avea concomitent și hepatită, stabilind totodată că acest antigen a fost transmis prin transfuzie.

Afirmațiile lui Prince (1968) că AgAu este în relație de cauzalitate nu cu hepatita în general, ci cu așa-numita hepatită serică au fost ulterior confirmate experimental de Krugman (1970) pe retardați mintali, AgAu fiind constant asociat tulpinii virale $MS_2$.

Primele cercetări privind prezența AgAu în hepatite virale, la noi în țară, au fost publicate de Balș (1970) și Voiculescu (1970).

Natura corpusculară a AgAu a fost demonstrată de către Bayer (1968). În sedimentul serului provenit de la cazuri cu hepatită B, după centrifugare, s-au pus în evidență, prin microscopie electronică, particule sferice cu diametrul de 22 nm și filamentoase cu același diametru, dar cu lungimi variabile, între 50—250 nm. Aceste particule existente în serul majorității pacienților infectați cu HBV conțin proteine, carbohidrați și lipide. Nu s-au detectat acizi nucleici, motiv pentru care au fost considerate particule virale incomplete.

Ulterior, în 1970, Dane a descris o a treia formă morfologică, cu un diametru de 42 nm și cu o structură asemănătoare unui virion, emițînd ipoteza că acesta ar reprezenta virusul.



Scanned with OKEN Scanner

Ultrastructural, particula Dane prezintă un centru mai dens, o nucleocapsidă de 27 nm și un înveliș periferic lipidic de 7 nm, care are structură subunitară constituită din elemente dispuse radiar.

Învelișul de suprafață al virionului conține aceiași determinanți antigenici (HBsAg) ca și formele circulante, incomplete, de 22 nm.

### 2.2.1. COMPONENTA DE CENTRU A VIRUSULUI HEPATITEI B

Tratînd particula Dane cu $tween_{80}$, Almeida (1971) a constatat că învelișul extern se distruge, eliberîndu-se partea centrală care reprezintă nucleocapsida virionului și care include următoarele componente: capsida, HDNAP (Kaplan, 1973), proteinkinază (Albin, 1980), genomul viral (Robinson, 1974), și HBeAg în formă criptică (Takahashi, 1979), (Fig. 1).

Componenta de centru a HBV este inclusă în virion fiind ca atare evidențiată numai în hepatocitele parazitate.

O mare parte din HBcAg izolat din virioni și o mică fracțiune a acestui antigen provenit din ficatul infectat, au o densitate de plutire în CsCl de 1,38 g/ml și conțin DNA și HDNAP (Robinson, 1976), restul particulelor de HBcAg din ficat au densitatea de 1,33 g/ml, sînt goale și dețin cantități mici sau nu dețin DNA și HDNAP.

Capsida apare alcătuită din 180 capsomere, conținînd un polipeptid major, cu greutate moleculară de 19,000 daltoni (Robinson, 1983).

Din cauza proprietăților sale antigenice, capsida este cunoscută curent ca HBcAg.

Cercetări minuțioase au reușit să stabilească compoziția chimică a acestui antigen. În acest sens, studiile electroforetice în gel de poliacrilamidă DSS au arătat că principalii componenți chimici sînt polipeptide care au prezentat greutăți moleculare între 19.000 și 21.000 daltoni (Field, 1971), (Albin, 1980), (Ohori, 1980), polipeptidul cu greutatea moleculară de 19.000 ($P_{19}$) fiind considerat major (Hruska, 1977).

Inoculat la iepuri, acest polipeptid a stimulat producerea a două tipuri de anticorpi, anti-HBc și anti-HBe, ceea ce denotă că $P_{19}$ are părți antigenice atît de HBcAg cît și de HBeAg.

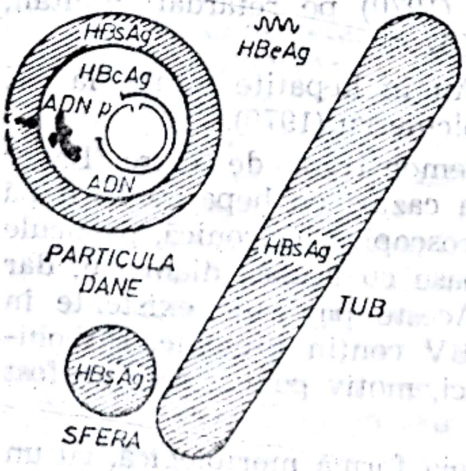



*Fig. 1* Structura virusului hepatitei B (după Hoofnagle 1981).

Polipeptidul major reacționează cu anti-HBe, fenomen care nu a fost remarcat la alte polipeptide.

Studiile efectuate de Takahashi (1980) și Ohori (1980) au demonstrat clar că HBcAg poate fi modificat prin tratament cu detergenți sau prin digestie cu pronaze E, de un asemenea mod încît, în imunodifuzie, are un comportament identic cu HBeAg. O conversie identică a HBcAg în HBeAg poate fi demonstrată prin tratare cu pronază a particulelor nucleare sintetice în sușe de E. coli transformate (Mackay, 1981).

Nucleocapsida include și două pro-

teine cu acțiune enzimatică, HDNAP și proteinkinaza (Kaplan, 1973), (Albin, 1980).

Conform studiilor efectuate de Gerlich (1982), proteinkinaza pare a fi integrată în partea centrală a HBV și fosforilează principalele componente ale HBcAg cu greutăți moleculare în jur de 20.000 daltoni. Același autor mai arată că ea produce fosforilarea serinei și nu a tirozinei, așa cum susținea Albin (1980).

Partea esențială a nucleocapsidei, genomul HBV, este un DNA cu o structură neobișnuită, comună tuturor hepadnavirusurilor. Are o dispoziție circulară, este parțial bicatenar avînd o regiune monocatenară de lungime variabilă. Greutatea moleculară este de $1,6 \times 10^6$ daltoni, lungimea de aproximativ 0,78 µm și un coeficient de sedimentare de 15 S.

Cercetările lui Summers (1975) au dovedit că moleculele de DNA constau din două lanțuri lineare dispuse circular, unul din ele este neunit în pozițiile 3' și 5', extremitățile fiind de aproximativ 300 perechi baze; celălalt lanț este incomplet, reprezentînd aproximativ o treime din lungimea cercului (Hoofnagle, 1981).

Catena lungă, cu polaritate /—/, are o lungime fixă de cca 3200 baze nucleotidice, iar catena scurtă, cu polaritate /+/, este formată din 1700—2800 baze (Tiollais, 1984).

Semnificația biologică a acestei structuri a DNA viral nu este încă precizată, HDNAP are rolul de a completa lanțul incomplet la 3200 perechi baze (Summers, 1975), (Hruska, 1977). Acest fenomen este probabil necesar pentru a inițiia replicarea virală sau pentru a asigura integrarea DNA-ului viral în DNA-ul celulei gazdă.

Sinteza DNA este inițiată la poziția 3' și este terminată cînd poziția 5' a lanțului scurt este atinsă (Sattler, 1979).

Genomul este în realitate linear, dispoziția circulară este asigurată de capetele cohesive ale extremităților 5' ale celor două catene. Ele par a fi blocate în maniera în care previn fosforilarea prin polinucleotid-kinază.

Natura chimică a procesului de blocare a extremității 5' a catenei scurte nu este cunoscută.

Cercetări recente au demonstrat că la extremitatea 5' a catenei lungi a DNA este atașat covalent un polipeptid care previne fosforilarea acestei catene.

Un proces similar de inițiere a sintezei DNA s-a înregistrat la virusul adeno sau la RNA-ul virusului polio de către proteine covalent atașate în poziția 5' a acizilor nucleici.

Cele mai importante progrese realizate în analiza DNA-HBV, secvența și cartografia genomului viral, au fost posibile prin clonarea DNA-HBV în E. coli (Burrell, 1979), (Charnay, 1979), (Valenzuela, 1979).

Capacitatea de codificare a proteinelor aparține catenei /—/, care cuprinde patru cadre de citire translaționale S, C, P, X (Galibert, 1979), (Summers, 1982), (Tiollais, 1984).

Regiunea S este compusă din gena S și regiunea pre-S.

Produsul de translație al genei S este polipeptidul major al HBsAg format din 226 aminoacizi (PI respectiv PII glicozilat, cu greutăți moleculare de 25.000 și 29.000 daltoni). A fost identificat de asemenea un polipeptid minor constituit din 281 aminoacizi /GP 31 și GP 34/, care include polipeptidul I și un reziduu de 55 aminoacizi din regiunea pre-S Aceasta cuprinde receptorul pentru albumina umană polimerizată, cu



Scanned with OKEN Scanner

rol în penetrarea virusului în hepatocit (Machida, 1983, 1984), (Pontisso, 1984).

Gena C codifică polipeptidul major al capsidei — HBcAg — (Edman, 1981), iar regiunea P conține probabil informația pentru un polipeptid corespunzător HDNAP.

Pe harta genetică există încă unele zone cu funcții deocamdată nedefinite, cum este regiunea X /Fig. 2/.

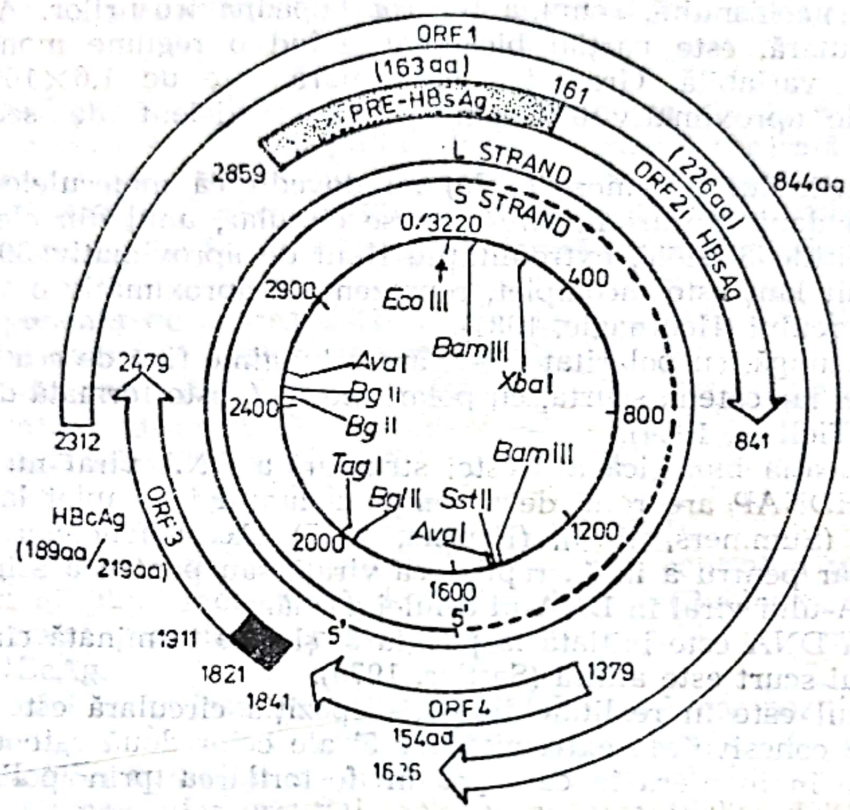



*Fig. 2* Harta fizică și genetică a genomului viral (după Robinson 1983).

Deoarece, cele patru cadre de citire ale DNA-HBV sînt în mare parte suprapuse, se apreciază că informația cuprinsă în catena lungă este citită și translațională de 1,5 ori (Robinson, 1981), (Tiollais, 1984), iar genele S și C, neavînd introni, citirea și translarea este realizată în întregime. Acest lucru explică de ce catena lungă a DNA-HBV, constituită numai din 3200 perechi baze nucleotidice, este capabilă să codifice toate proteinele virale.

Reproducerea la cimpanzei a unei hepatite B tipice prin inocularea intrahepatică de DNA-HBV cu structură tandem, obținut prin clonare în E. coli, demonstrează că DNA viral conține toate informațiile necesare replicării virale și a expresiei tuturor proteinelor virale (Will, 1982).

Polipeptidele obținute în acest mod sînt imunogenic identice cu cele produse de HBs și HBcAg *in vivo*.

Inserția genei HBcAg în regiuni DNA de E. coli, care controlează expresia genetică, permite intensificarea sintezei de proteine virale. Extrasele unor astfel de clone, conținînd cantități mari de proteine virale, pot fi utilizate în teste de diagnostic pentru decelarea anti-HBcIgM (Roggendorf, 1983).



Scanned with OKEN Scanner

Identificarea și cartografierea tuturor genelor virale a fost îngreunată de imposibilitatea de cultivare a HBV pe culturi de celule, dar clonarea, exprimarea genelor virale incorporate în plasmide și introducerea în celule prokariotice sau eukariotice a permis o mai bună înțelegere a structurii genetice a virusului.

Astfel, cercetările lui Moriarty (1981) arată că proteinele HBV (HBsAg și HBcAg) pot fi sintetizate în celule renale de maimuță după infectare cu $SV_{40}$, în care segmentele genomice ale DNA-HBV sînt clonate. Sinteze asemănătoare au fost obținute și în celule de șoarece (Charnay, 1983, 1984).

Funcția de replicare, o altă caracteristică a genomului viral, se realizează într-o modalitate caracteristică hepadnavirusurilor.

Transpunerea modelului experimental pe rață, cu DHV, a lui Summers (1982) la HBV (Miller, 1984), (Summers, 1984), a dovedit că replicarea genomului HBV este asimetrică, fiind diferită pentru cele două catene.

În acest sens, au loc următoarele evenimente:

— Complementarea zonei monocatenare a DNA eliberat prin decapsidare;

— Transcrierea de pe templatul catenei lungi /—/ a unei molecule RNA /+/ cu rol de „pregenom", de pe matrița căruia se transcriu molecule de DNA /—/ prin intermediul reverstranscriptazei;

— Formarea prin acțiunea HDNAP pe templatul catenei DNA /—/ a catenei /+/.

Primele două evenimente au loc în citoplasmă, în continuare, procesul de multiplicare are loc în nucleu, în interiorul unor nucleocapside „incomplete".

Deoarece în virionii formați, catena /+/ este incompletă, virionii circulanți sînt considerați „intermediari replicativi". Catena lor DNA /+/ se completează cu HDNAP, ca prim moment al circuitului replicativ (Summers, 1982), (Scotto, 1984).

### 2.2.2. COMPONENTA EXTERNĂ A VIRUSULUI HEPATITEI B

Studiile electronomicroscopice ale serurilor HBsAg pozitive au demonstrat prezența a trei forme corpusculare: particule sferice cu diametrul de 22 nm, particule filamentoase cu același diametru dar cu lungimi variabile (50—250 nm) și forme sferice cu dublu contur cu diametru de 42 nm. Toate cele trei forme conțin determinanți antigenici comuni, pe suprafața lor, ansamblul cărora constituie HBsAg.

Particulele sferice și tubulare care apar libere în ser sînt constituite în întregime din antigen de suprafață, fără antigen de centru, HDNAP sau DNA, ele fiind un exces de proteină virală eliberată în torentul circulator, și sînt considerate particule virale incomplete. Se găsesc în număr mare în circulație ($10^{11}$—$10^{12}$/ml), avînd o concentrație echivalentă cu cea a proteinelor naturale ale serului uman (500 µg proteină/ml).

Stabilirea compoziției chimice a fost posibilă după purificarea particulelor sferice și filamentoase de 22 nm prin filtrare în gel, sedimentare zonală și centrifugare în gradient de CsCl.



Scanned with OKEN Scanner

Densitatea de plutire în gradient de CsCl este de aproximativ 1,18 g/ml, reflectînd o compoziție ridicată în lipide (30%).

Coeficientul de sedimentare este de 34—110, iar greutatea moleculară variază între $3,7\times10^6$ daltoni pentru subtipul *adw* și $4,6\times10^6$ daltoni pentru subtipul *ayw*.

Purificatele de HBsAg s-au dovedit a avea în compoziția lor lipide (fosfatidicolina, sfingomielina, lizofosfatidicolina); carbohidrați (glicoproteine, acid sialic, N-acetilglucozamină, galactoză și fructoză) și proteine (Kim, 1971), (Steiner, 1974), (Melnick, 1976), (Chairez, 1973).

Dintre aminoacizi, au fost identificați în proporții variate: cisteina (6%), prolina (10%), serina (10%), treonina (8%), triptofanul (6%), tirozina (3%).

Cisteina pare să joace un rol funcțional în menținerea integrității morfologice și antigenice (Vyas, 1972), (Dreesman, 1973); prezența ei explică, de asemenea, posibilitatea evidențierii, prin metode histochimice, a HBsAg în citoplasma hepatocitelor infectate.

Compoziția polipeptidică a HBsAg este în bună parte clarificată (Valenzuela, 1980), (Tiollais, 1984), HBsAg conținînd un polipeptid major, produs de translație al genei „S", compus din 226 aminoacizi, PI cu greutate moleculară de 25.000 daltoni și PII, faza glicozilată a acestuia de 29.000 daltoni; polipeptidul minor, compus din 281 aminoacizi, care include PI, și un reziduu de 55 aminoacizi avînd o greutate moleculară de 31.000, respectiv de 34.000 daltoni, diferență cauzată de glicozilare. Tratamentul cu detergenți a particulelor de 22 nm, a permis identificarea unui polipeptid cu greutate moleculară de 68.000 daltoni, polipeptid care, chimic și imunologic, este identic cu albumina umană (Sanchez, 1980), (Shih, 1980). Este posibil ca în cursul virogenezei, moleculele de ser albumină să fie incorporate în HBsAg. Evidențierea pe particulele virale și pe HBsAg a unor receptori pentru albumina polimer a sugerat că acest fel de receptori ar facilita atașarea HBV pe membrana hepatocitului (Thung, 1981), (Machida, 1983), iar detectarea lor permite aprecierea corectă a replicării virale (Magrin, 1986), (An, 1986), (Yao, 1986).

Încă în anul 1969, s-a ridicat problema heterogenității HBsAg, cînd Leven și Blumberg au observat prin ID formarea unor linii de precipitare incomplet fuzionate (pinteni de precipitare) între anticorpi și antigene individuale, postulînd existența a 3 determinanți: *a*, *b* și *c*. Aceste observații au fost confirmate ulterior de Raunio (1970), Sutnick (1970) și Le Bouvier (1971, 1972), care au ajuns la concluzia existenței unui determinant comun *a* și a altor două subspecificități notate cu *d* și *y*, care sînt asociate determinantului comun, dar sînt mutual exclusive și independente (Bancroft, 1972).

Subspecificitățile antigenice par a fi induse de genomul viral, o dovadă în acest sens fiind menținerea subtipului antigenic la cazurile secundare de boală (Holland, 1972), (Mosley, 1972).

În 1972, Bancroft a identificat un nou cuplu de determinanți: *r* și *w*, care se găsesc în combinație cu cei descriși de Le Bouvier, fiind de asemenea mutual exclusivi.

Deoarece toate combinațiile acestor determinanți sînt posibile, s-a presupus existența a patru genotipuri virale: *adw*, *ayw*, *adr* și *ayr*.

În afara perechilor *y-d* și *w-r*, au mai fost descoperiți și alți determinanți adiționali, *x*, *n*, *t*, *q* (Bancroft, 1972), (Holland, 1975), (Le Bouvier, 1975).



Scanned with OKEN Scanner

Soulier și Couroucé-Pauty (1973) au obținut o serie de reacții paradoxale cînd au testat un antiser uman provenit din Senegal, cu seruri de subtip *ay* și *ad*. Aceste reacții nu au putut fi explicate pe baza determinanților *w-r;* investigațiile ulterioare sugerînd diviziunea determinanților *a* și *w* în mai multe categorii $\left(a_1,\ a\frac{1}{2},\ a\frac{3}{2},\ a_3 \text{ și } w_1\text{-}w_4\right)$.

Sînt definite astăzi opt subtipuri: $ayw_1$, $ayw_2$, $ayw_3$, $ayw_4$, *ayr*, $adw_2$, $adw_4$ și *adr* (Couroucé-Pauty, 1976).

Halmosdi (1977) descrie două entități ale determinantului *d* și remarcă existența unui subtip $ad_2y$, pe care îl consideră intermediar între *ad* și *ay*.

Nordenfelt (1973) și Mazzur (1975) au descris cîteva cazuri în care ambele subtipuri *y* și *d* au fost găsite în aceeași particulă, fiind acompaniate de determinantul *w* sau *r*. Purcell (1975) semnalează în Orientul Îndepărtat existența unor combinații rare ca: *awr, adwr, adyw, adyr* sau *adywr*. Determinanții antigenici la asemenea cazuri au fost găsiți în aceeași particulă, sugerînd un amestec fenotipic sau o recombinare genetică produsă în cursul unei infecții mixte.

Determinînd perechile de determinanți *y-d* și *w-r* la 2497 seruri, Sabău (1977) găsește două cazuri de antigene pleotipice, seruri care au conținut în aceeași particulă ambele subspecificități. Din 92 seruri AgHBs pozitive, obținute din România, și din 30 de seruri din Ungaria, Madalinski (1976) găsește cîte un ser pleotipic din România (1,1%) și Ungaria (3,1%), dar nu precizează dacă determinanții antigenici au fost incluși în aceeași particulă de HBsAg sau dacă reprezintă două populații separate, ca urmare a unei infecții duble. România și Ungaria reprezintă zona de delimitare dintre prevalența determinanților *ayw* (Babeș, 1975), (Sabău, 1976) și *adw* (Halmosdi, 1975), deci este posibil ca, în aceste zone, să existe purtători de antigene pleotipice. De altfel, Halmosdi (1977) semnalează, în Ungaria, existența ambelor subspecificități la 3 din 153 seruri, provenite de la donatori, și la 8 din 120 seruri, provenite de la cazuri cu hepatită B acută.

De asemenea, au fost observate cazuri de asociere în ser a HBsAg de un anumit subtip cu anti-HBs de alt subtip, pe care nu îl posedă gazda sau care lipsește din particula virală (Le Bouvier, 1971), (Brancroft, 1972), (Koziol, 1976), (Couroucé-Pauty, 1979), (Mai Kai, 1982), (Foutch, 1983).

Subtipurilor antigenice li s-a atribuit un potențial patogenic diferențiat. Subtipul *ad* predomină mai ales în hepatita cronică și la purtătorii sănătoși, subtipul *ay* fiind prezent mai ales la cazurile acute (Marmion, 1972), (Le Bouvier, 1973), (Iwarson, 1973).

Asocierea determinantului *ad* cu hepatita cronică l-a făcut pe Gordon (1972) să afirme că acest subtip are o agresivitate mai mare, prevalența subtipului *ay* în cazurile acute, demonstrează virulența respectiv infecțiozitatea acestui subtip. Aceste date nu au fost însă confirmate, neexistînd dovezi de corelare a unui subtip antigenic cu indicele de cronicizare sau cu forma evolutivă a bolii.

Din punct de vedere epidemiologic, subtipurile antigenice reprezintă indicatori importanți ai filiației cazurilor și ai apartenenței la un anumit focar epidemiologic (Mosley, 1972).

Valoarea informativă a determinării subtipurilor antigenice clasice nu a corespuns așteptărilor. Noi perspective deschide testarea monoclonală a HBsAg în RIA, anticorpii monoclonali relevînd o heterogenitate



Scanned with OKEN Scanner

atît a determinantului *a* cît și a subdeterminanților clasici. Aceasta va permite identificarea grafologică a tulpinilor de HBV, respectiv detectarea HBsAg criptic în faza de „fereastră imunologică", sau din complexele imune (Wands, 1982), (Ben-Porath, 1984).

Deși nu se poate contesta semnificația epidemiologică a subtipurilor antigenice, în opinia lui Babeș (1983), această semnificație nu trebuie absolutizată, deoarece valoarea precizării subtipului în scopul identificării căilor de difuziune a infecției scade în zone cu incidențe mari ale portajului și mai ales în areale în care subtipul respectiv este prevalent.

O altă caracteristică a subtipurilor antigenice este distribuția lor geografică diferențiată, referirile asupra răspîndirii lor în diferite areale fiind foarte numeroase (Mazzur, 1973), (Mosley, 1974), (Le Bouvier, 1975), (Sabău, 1973, 1976), (Babeș, 1975, 1976). Implicațiile acestor largi variații nu sînt încă complet elucidate. Se sugerează că ele s-ar datora mai degrabă unor factori epidemiologici sau migrărilor de populații, decît unor factori biologici intrinseci.

### 2.2.3. SISTEMUL ANTIGENIC „E"

În anul 1972, Magnius și Espmark au descris un nou sistem antigenic asociat infecției cu HBV, denumit HBeAg/anti-HBe.

Prezența simultană a HBeAg și HBsAg în ser a indicat că HBeAg este distinct de particulele de 22 nm, apărînd numai în serurile $HBsAg^+$, deținătoare în același timp de HDNAP și de virioni complet (Nordenfelt, 1975), (Takahashi, 1976). În rare cazuri, HBeAg poate apare ca singurul marker al infecției B (Stamm, 1982) sau în asociere cu anti-HBs și anti-HBc (Tabor, 1982).

Încă de la bun început, Magnius (1972) a considerat că HBeAg nu este un constituent al organismului gazdă, eliberat de hepatocitele lizate, deoarece nu a fost pus în evidență la cazuri de hepatită A și nici nu s-a putut stabili o relație între el și hepatitele fulminante B sau HPT de origine non-B (Trepo, 1976), (Smith, 1976), (Magnius, 1978).

Antigenul HBe se consideră astăzi un component al HBcAg găsindu-se în interiorul componentei „core" într-o formă criptică și rezultînd eventual din proteoliza intracelulară a acestuia (Takahashi, 1979, 1981), (Yoshizawa, 1979).

Ohori (1979) confirmă că HBeAg este o parte a nucleocapsidei virionului, care devine detectabilă după tratament cu detergenți, și că 95% din particulele centrale pot fi convertite în HBeAg. Autorul sugerează că HBcAg și HBeAg sînt determinați de aceleași polipeptide, iar Budkowska (1984) presupune că HBeAg este un dimer al polipeptidelor „core" în formă fizico-chimică diferită. Aceste polipeptide ar putea manifesta specificități antigenice diferite, de HBcAg, înainte, și de HBeAg, după tratament cu detergenți.

Antigenul „e" este un polipeptid solubil (prezent deci în serul sanguin), cu o greutate moleculară de 14.000, respectiv 17.000 daltoni (Mackay, 1981), (Gerber, 1983).

Prezența HBeAg în ser este indicatorul cert al replicării virale, indicînd o infectivitate mărită atît în transmiterea perinatală cît și în cea



Scanned with OKEN Scanner

orizontală (Skinhoj, 1976), (Okada, 1976), (Beasley, 1977), (Pastore, 1979), (Perillo, 1979), (Linderschmidt, 1984).

Această constatare a fost verificată și de relația existentă între HBeAg și prezența serică a DNA-HBV și a HDNAP (Maynard, 1976), (Nordenfelt, 1976), (Tong, 1977), (Hadziyannis, 1983), (Fengler, 1984).

Dovezi în plus pentru afirmația că HBeAg este un marker al infectivității sînt: prezența acestuia la pacienții din unitățile de hemodializă (Zanetti, 1977); transmiterea HBV între cupluri, cînd unul dintre parteneri deține acest marker, sau prezența constantă a antigenemiei HBe în BCF (Nielsen, 1974), (Nordenfelt, 1975), (Fay, 1977), (Babeș, 1978), (Fengler, 1984).

Legat de prezența sistemului „e" se diferențiază două faze ale infecției cu HBV (Miyakawa, 1982): faza HBeAg și faza anti-HBe. În prima fază, prin IF se evidențiază în citoplasma hepatocitelor prezența HBsAg, în nuclei, a HBcAg și, uneori, a HBeAg. În serul pacienților se găsește HBsAg, HBeAg liber sau legat de IgG, asemenea seruri fiind de 1 milion de ori mai infective decît cele deținătoare de anti-HBe (Shikata, 1977). În faza anti-HBe, citoplasma hepatocitelor evidențiază HBsAg, foarte rar, prin IF, se vizualizează HBcAg în nuclei; serul acestor persoane conținînd HBsAg neasociat de prezența HBeAg, HDNAP și fiind în consecință puțin infecțios.

S-a constatat că apariția HBeAg este precoce la subiecți acuți, fiind aproape concomitentă cu pozitivarea pentru HBsAg, fază în care și activitatea HDNAP este crescută.

În majoritatea cazurilor acute, prezența HBeAg este pasageră persistența lui și în perioada de stare și mai ales în convalescență, peste aproximativ 10 săptămîni de la debutul bolii constituie un indiciu al evoluției spre cronicizare (Nielsen, 1976), (Pastore, 1979), (Norkrans, 1979), (Voiculescu, 1977, 1979), (Aldershvile, 1980), (Gorgan 1985).

A fost stabilită și o corelație între prezența HBeAg și transmiterea perinatală a HBV. Cercetînd 17 mame cu evidențe pozitive pentru sistemul „e", precum și copii născuți din aceste mame, pentru o perioadă de 5 ani, Skinhoj (1976) a demonstrat că toate mamele deținătoare de HBeAg au transmis virusul copiilor, în timp ce nici una din cele anti-HBe pozitive nu au realizat această transmitere. Rezultate similare comunică Okada (1976), Beasley (1977), Sabău, (1979), care înregistrează transmiteri maternale de 80—85% pentru mame $HBe^+$.

Heterogenitatea HBeAg a fost remarcată de Magnius și Espmark (1972) și, ulterior, de Williams (1976), Tabor (1977), Miller (1978), Couroucé (1978), deoarece apăreau mai multe linii de precipitare ale antigenului față de anticorpii specifici.

Astăzi se cunosc trei specificități ale HBeAg, $e_1$, $e_2$ și $e_3$. (Trepo 1978, 1980). $HBe/_1$ apare, de obicei, la purtătorii asimptomatici (77%), alături de $HBe/_2$ (17—26%), în timp ce $HBe/_3$ se detectează în procente de pînă la 44% la pacienții supuși tratamentului imunosupresiv.

$HBeAg/_3$ este în conexiune directă cu o marcată activitate a DNAP și cu prezența HBcAg în hepatocite, el fiind considerat un marker al replicării virale complete.

Astăzi se consideră că HBeAg, cu greutatea moleculară de 300.000 daltoni, reprezintă un complex al antigenului cu IgG, iar componentele avînd greutatea moleculară de 35.000 daltoni, prezente de asemenea în ser sînt formele libere ale antigenului (Takahashi, 1978, 1979).



Scanned with OKEN Scanner

## 2.2.4. VIRUSUL HEPATITEI DELTA

În anul 1977, Rizzetto descrie un al patrulea sistem antigenic în infecția cu HBV: antigenul/anticorpii delta.

Sistemul delta a fost descoperit inițial prin IF în nucleii hepatocitelor și în serul purtătorilor de HBsAg care aveau hepatită cronică, fiind considerat o variantă antigenică a nucleocapsidei HBV.

Cercetările ulterioare au relevat faptul că antigenul delta este expresia unei infecții cu un nou agent hepatitic cu proprietăți biologice specifice și distincte de ale HBV, denumit virusul hepatitei delta.

Acest virus are un genom RNA foarte mic, cel mai mic dintre virusurile RNA de origine animală. Fiind așa de mic, HDV are nevoie pentru inițierea și menținerea multiplicări sale de funcția helper a unui alt agent, care s-a dovedit a fi HBV.

Studiile epidemiologice extensive au confirmat faptul că sistemul delta este prezent numai la subiecți deținători de HBsAg, cursul infecției delta fiind modelat de infecția de bază cu HBV. Această concepție a stat la baza înțelegerii istoriei naturale a infecției delta și a mecanismelor patogenetice de producere a bolii.

Virusul hepatitei delta a fost purificat prin metode fizico-chimice, componentele virale au fost analizate și au fost obținute tehnici sensibile de determinare a RNA-HDV, a HDAg, respectiv a anti-HDV.

*Detectarea sistemului delta.* Antigenul delta intrahepatic se poate detecta prin metode imunohistochimice, utilizînd anti-HDV cuplați cu fluorocromi (Rizzetto, 1977, 1980), (Stochlin, 1981) sau cu enzime (Govindarajan, 1983, 1984).

Punerea în evidență a HDAg și a anti-HDV serici se realizează prin metode radioimune și imunoenzimatice (Rizzetto, 1980), (Crivelli, 1981), (Smedile, 1982), (Mori, 1984), (Shattock, 1984), (Chircu, 1985).

Aceste metode, deși de înaltă sensibilitate, nu sînt capabile de a detecta HDAg în seruri deținătoare de anti-HDV la titruri mari, seruri care s-au dovedit a avea capacități infective (Rizzetto, 1980).

Smedile (1984) a imaginat o metodă de hibridare moleculară pentru evidențierea RNA-HDV din ser, cu care a putut pune în evidență infecția delta la 62% dintre bolnavii cu HCA anti-HDV pozitivi dar HDAg negativi, în RIA.

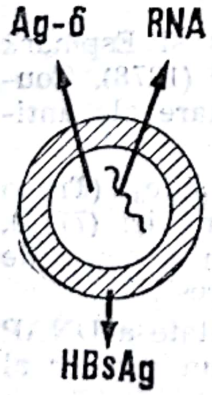



*Fig. 3* Reprezentarea schematică a virusului hepatitei delta (după Rizzetto 1983).

Tot Smedile (1982) a pus la punct un test specific pentru anti-HDV de tip IgM, anticorpi care persistă adesea în infecția delta cronică.

*Structura virusului hepatitei delta.* Complexul structural delta apare electronoptic ca o subpopulație de particule de HBsAg, cu un diametru de 35—37 nm, constituit dintr-o moleculă foarte mică de RNA (greutate moleculară de $5,5 \times 10^5$ respectiv 1,75 Kb) inclusă într-o particulă protidică, cu greutate de 68.000 daltoni, fără structură capsidică, considerată HDAg (Rizzetto, 1980, 1982), (Purcell, 1984) (Fig. 3).

Particulele RNA libere, obținute după tratament cu detergenți, sînt de aproximativ 4 ori mai mici decît cele mai mici virusuri RNA, dar mai mari decît viroizii.

Acidul nucleic al HDV fiind atît de mic probabil nu are capacitatea de a codifica proteina HDAg și proteina



Scanned with OKEN Scanner

de înveliș, motiv pentru care este considerat un virus RNA defectiv, care necesită DNA-ul unui alt virus pentru replicare.

În afara HBsAg, alți determinanți de suprafață ai particulelor delta nu au fost puși în evidență (Bonino, 1984), (Jilg, 1984). În schimb, alte hepadnavirusuri, spre exemplu WHV, pot substitui HBV, învelișul HDV în asemenea circumstanțe fiind WHsAg.

Cu toate că HDV are nevoie de HBV, el poate interfera cu replicarea HBV. Astfel, HBcAg a fost detectat puțin în biopsiile hepatice care conțin HDAg (Rizzetto, 1977), (Stöcklin, 1981), (Bonino, 1981), iar studiile epidemiologice longitudinale au demonstrat o descreștere a antigenelor HBV în timpul infecției delta (Rizzetto, 1980), (Moestrup, 1983), respectiv o deprimare a replicării virale (Hadziyannis, 1984). La concluzii asemănătoare ajunge și Bas (1984) pe baza asocierii mai frecvente a anti-HDV cu seruri negative pentru HDNAP (25%) decît cu seruri HDNAP pozitive (11%).

Extragerea HDAg din surse animale necesită tratament cu detergenți (Rizzetto, 1980). Antigenul s-a dovedit a fi o proteină solubilă cu o greutate moleculară de 68.000 daltoni și cu o densitate de flotație în CsCl de 1,25 g/ml. Temperatura de 100°C nu influențează activitatea antigenică, nu este afectat de pH 2,4 timp de 30 de minute, dar este inactivat la pH 10,6. Glicozidaza 0,5%, DN-aza nu afectează antigenul, el fiind, de asemenea, rezistent la EDTA, dezoxicolat de sodiu, tween, eter. Este însă sensibil în mediul alcalin, la acțiunea tripsinei, pronazei, fiind digerat de RN-ază (Rizzetto, 1980).

*Studii experimentale.* Primele studii care au investigat infectivitatea și patogenitatea agentului delta au fost efectuate pe cimpanzei. Pentru experiment Rizzetto (1980) a ales trei categorii de cimpanzei, prima serie la care nu s-au detectat markerii HBV în ser, a doua formată din animale care au prezentat evidențe serologice de anti-HBs și a treia, cimpanzei purtători cronici de HBsAg. Inoculul a constat din seruri provenite de la pacienți cu infecție delta. La prima categorie de animale au apărut după inoculare fenomenele unei hepatite autolimitate, cu prezența markerilor HBV, acompaniați de prezența HDAg în ser și ficat. La cea de a doua categorie, consecutiv inoculării nu au apărut fenomene de boală, iar la cimpanzeii purtători cronici de HBsAg, infecția a indus o sinteză intensă și de durată a HDAg.

S-a observat de asemenea multiplicarea HDV la gazde susceptibile de infecție cu hepadnavirusuri. S-a demonstrat că WHV acceptă infecția delta derivată de la cimpanzei, respectiv HDAg a fost găsit în ser, sub forma particulelor de 35—37 nm, învelite de HWsAg (Ponzetto, 1983), (Purcell, 1983), (Rizzetto, 1983).

Infecția clinică la marmotă este similară cu cea produsă la om și cimpanzei.

Experimentele pe animale au demonstrat abilitatea agentului delta de a-și transfera capsida sau materialul proteic de înveliș al altui virus, utilizînd antigenele de suprafață ale virusurilor hepatice cu care gazda este deja contaminată.

Contaminarea simultană a animalelor susceptibile pentru HBV și HDV este urmată de un răspuns bifazic, inițial apar manifestări exprimate de HBV și, ulterior, manifestări ale infecției delta.

La animalele purtătoare de HBsAg, infecția delta produce o cronicizare a procesului hepatic (Rizzetto, 1980).



Scanned with OKEN Scanner

Studiile experimentale pe cimpanzei au mai demonstrat lipsa de imunitate încrucișată între HNANB și infecția delta (Rizzetto, 1981), (Purcell, 1983).

*Studii clinice.* Consecințele infecției cu HDV la om, ca și la animale, diferă în funcție de starea infecției cu HBV. În cazul *coinfecției,* potențialul replicativ al agentului defectiv și supraviețuirea sînt limitate de antigenemia HBs de scurtă durată, evoluția autolimitată a hepatitei B nefiind perturbată, nu apar, în general, cronicizări, eliminarea HBsAg din organism fiind însoțită uneori de apariția anti-HDV (Bonino, 1982), (Smedile, 1982).

Infecția simultană produsă experimental determină un singur episod hepatitic cu două expresii biochimice traduse prin creșterea transaminazelor serice și a bilirubinei (Shattock, 1981), (Hansson, 1982), (Farci, 1983).

Hepatita acută delta se poate diagnostica prin prezența tranzitorie a HDAg în ser, urmată de apariția anti-HDV, de prezența, tot tranzitorie, a anti-HDV IgM sau IgG, respectiv numai în prezența tranzitorie a anti-HDV IgM (Buti, 1986).

Incidența infecției acute simultane (B și D) variază în limite largi de la 0,1 la 91% (Smedile, 1983); în Italia fiind de 14%, în Suedia de 9% (mai frecventă la narcomani), în SUA sub 10% (Hansson, 1982), (Moestrup, 1983), (Govindarajan, 1984), (Mushahwar, 1984).

Efectul agravant al coinfecției este un subiect controversat. În timp ce în Suedia și Irlanda, cercetătorii (Shattock, 1981), (Hansson, 1982) ajung la concluzia că infecția simultană nu diferă ca evoluție de o hepatită B, în SUA, evoluția fulminantă a infecțiilor a fost remarcată în 29% din cazuri (Govindarajan, 1984). Determinînd prezența HDAg și a anti-HDV IgM și IgG, la două categorii de pacienți cu hepatite fulminante și benigne, Bonino (1982) a găsit următoarea situație: în hepatita fulminantă, acești markeri au fost prezenți în 45% din cazuri, în forma benignă, în 19,5%, riscul relativ de inducere a hepatitei fulminante la pacienții delta pozitivi variind între 1,3 și 5,3. Smedile și colab. (1982), într-un studiu multicentric în Europa, au găsit că 39% din cazurile de hepatită B fulminantă prezentau și infecție delta. Din cele 28 de cazuri de hepatită B suprainfectate cu HDV, urmărite de Rosina (1985), 14,5% au fost forme fulminante. Evoluții severe însoțite de o letalitate ridicată (12%) au fost semnalate, în 1984, în Massachusetts (SUA) în cadrul unei epidemii de hepatită B suprainfectată cu HDV, epidemie care a survenit la consumatori abuzivi de droguri. O diferență statistic semnificativă între incidența markerilor delta în hepatite fulminante și nefulminante a fost semnalată de Amoroso (1986). Aceste date sugerează că infecția concomitentă (B și D) poate evolua în unele cazuri mai sever decît o hepatită B, severitate tradusă prin evoluție fulminantă și imprimată probabil de corelarea potențialului replicativ al HDV cu virulența mărită a HBV (Smedile, 1982).

Hepatita acută delta *suprapusă unui portaj cronic de HBsAg* se manifestă mai frecvent ca hepatită fulminantă sau cronică agresivă (Hansson, 1982), (Smedile, 1982, 1984), (Kanel, 1983), (Moestrup, 1983), (Rizzetto, 1983), (Tabor, 1983), (Cock, 1984), (Farci, 1985), (Amoroso, 1986).

Evoluția, în general mai severă, a infecției delta suprapusă infecției B este determinată de efectul patogen al HDV, virus care găsește cantități mari de HBsAg necesar sintezei sale (Hoyer, 1983) și fondul optim de exprimare a virusului, fenomen analog cu apariția infecției severe



Scanned with OKEN Scanner

cu sinteză excesivă de HDV la cimpanzeii cu infecție B cronică, la care s-a indus, experimental, infecția delta (Rizzetto, 1980).

În multe cazuri, pacienții cu infecție B cronică și infecție delta suprapusă dezvoltă și hepatită cronică delta (Farci, 1983), (Hadler, 1984), ambele infecții fiind progresive.

Incidența înaltă a anti-HDV, înregistrată de Amoroso (1986) în formele fulminante și formele cronice severe (66,7%), demonstrează că suprainfecția delta este mult mai periculoasă în inducerea formelor cronice decît coinfecția (77,8% față de 2,5%).

Cincizeci și doi din cei 111 narcomani, urmăriți de Shattock (1985), au prezentat evidențe de infecție delta, traduse prin antigenemie delta, 11 dintre ei avînd semne de evolutivitate.

Numeroase cercetări au reușit să evidențieze HDV intrahepatic sau markerii serici ai infecției delta în HCA și ciroză activă (Colombo, 1982, 1983), (Farci, 1983), (Rizzetto, 1983), (Govindarajan, 1984), (Sanchez-Tapias, 1984), (Sagnelli, 1984).

Hadler (1983) arată că în Venezuela, infecția delta este endemică, fiind corelată cu o mare incidență a infecției cronice cu HBV și cu o mortalitate ridicată prin BCF activă.

Un prognostic, de asemenea rezervat, pentru copii cu HCA și infecție delta a fost remarcat de Vajro (1983), Calzia (1984), Farci (1985).

Evoluția spre o hepatită fulminantă sau cronică depinde de tipul de infecție cu HBV preexistent. O infecție activă, caracterizată prin existența serică a HBeAg, se asociază frecvent cu forme severe, în timp ce o infecție delta apărută la pacienți cu infecție HBV inactivă (anti-HBe$^+$) evoluează de obicei cronic (Rizzetto, 1984). Această constatare nu a putut fi confirmată de toți cercetătorii, deoarece markerii infecției delta au fost găsiți în proporți similare la pacienții cu hepatită acută HBeAg sau anti-HBe pozitivi, sau nu s-au remarcat modificări în evoluția infecției delta la deținătorii de sistem „e" (Smedile, 1982), (Moestrup, 1983), (Farci, 1984).

*Hepatita cronică delta* se diagnostichează pe baza semnelor clinice de hepatită cronică, asociate cu un înalt și persistent titru al anti-HDV. Prezența însă a acestor anticorpi, mai ales la titruri mari, împiedică, așa cum s-a arătat, detectarea serică a HDAg. Extinderea determinărilor de RNA-HDV va permite în viitor aprecierea corectă a purtătorilor de HDV și a infecției cronice.

Prezența hepatitei cronice B cu infecție delta cronică a fost menționată inițial în Italia și ulterior în numeroase ale zone geografice.

În general, pacienții cu portaj de virus, mai ales cei cu modificări hepatice și infecție delta cronică, evoluează spre HCA sau ciroză (Rizzetto, 1983), (Picciotto, 1984), (Caredda, 1984), (Govindarajan, 1985), (Arico, 1985).

S-a remarcat astfel că 81% din pacienții cu infecții B și D cronice din Europa și 95% din SUA au HCA față de numai 59% respectiv 64% din pacienții care au numai hepatită cronică B (Rizzetto 1977), (Stöcklin 1981), (Raimondo 1982), (Colombo 1983), (Picciotto 1983).

Cauzele care determină evoluția progresivă a procesului hepatic, consecutiv supraadăugării HDV la purtătorii cronici de HBV, nu sînt complet elucidate. Rizzetto (1984) sugerează că infecția delta la indivizi anti-HBe$^+$ evoluează mai frecvent spre cronicizare.



Scanned with OKEN Scanner

Deși nu este exclusă posibilitatea ca HDV să joace rol în patogeneza CHP, nu sînt încă dovezi că el intervine direct în procesul de malignizare (Cromberg, 1984), (Kew, 1984).

Nu au fost remarcați nici markerii infecției delta în proporții mai mari în CHP, comparativ cu BCF (Craxi, 1983), (Govindarajan, 1984).

### 2.2.5. ANTICORPII SPECIFICI ANTIGENELOR ASOCIATE VIRUSULUI HEPATITEI B

Cele trei antigene asociate HBV induc în organismul gazdă formarea de anticorpi specifici.

Anticorpii anti-HBs apar ca răspuns față de prezența HBsAg, reacționează specific cu învelișul virusului, cu particulele sferice și tubulare circulante, fixîndu-se, de asemenea, pe particulele de HBsAg din hepatocitele infectate.

Nivelele cele mai ridicate de anti-HBs sînt detectate tardiv, de obicei, odată cu regresiunea formelor clinice și instalarea convalescenței, respectiv cu eliminarea din organism a HBsAg.

Această eliminare ar fi datorată probabil agregării virusului de către acești anticorpi.

Prin tehnici sensibile, uneori se pot detecta anti-HBs, și în primele faze ale infecției acute, prezența lor fiind dovedită și de complexele imune circulante sau depozitate în țesuturi.

Prezența anti-HBs în ser denotă o infecție cu HBV în antecedente, cu instalarea rezistenței specifice față de o nouă reinfecție.

În asemenea situații, acești anticorpi se asociază cu anti-HBc.

Anticorpii anti-HBs aparțin imunoglobulinelor din clasa M și G, ultimi avînd o persistetnță mai îndelungată în organismul contaminat de virus.

Datorită imunogenității superioare pe care o are HBcAg, comparativ cu HBsAg, anticorpii specifici față de acest antigen apar mai precoce în organismul infectat, apariție concomitentă cu prezența timpurie a antigenului omolog.

Inițial acești anticorpi sînt de tip IgM, ulterior înlocuiți cu anti-HBc IgG, prezența cărora, mai ales în asociere cu anti-HBs, denotînd o infecție rezolvată în antecedente.

Anti-HBc IgM dublați de prezența HDNAP, a HBeAg și DNA-HBV indică o replicare activă a virusului (Overby, 1982). Existența lor în ser este un indiciu valoros pentru diagnosticul infecției cu HBV în „fereastra imunologică" dintre dispariția HBsAg din organism și apariția anticorpilor specifici (Hoofnagle, 1981); în stabilirea diagnosticului diferențial între o hepatită B și o hepatită de altă etiologie -NANB, A sau delta — survenită la un purtător cronic de HBV (Hoofnagle, 1983), (Ross, 1983), (David, 1983), (Pelletier, 1984), (Rizzetto, 1984).

Acești anticorpi mai permit diferențierea între o infecție acută și cronică HBsAg pozitive, sau între o hepatită B recentă și una din antecedente (Zhang, 1983), (Papaevangelou, 1984), (Wang, 1986), (Surrenti, 1986).



Scanned with OKEN Scanner

Prezența anti-HBc are valoare diagnostică și în BCF (Bories, 1978), (Chan, 1980), (Oda, 1980), (Tanno, 1981), (Noyl, 1983), titrurile anti-HBcIgM dînd indicații asupra intensității replicării virale.

Existența lor în ser se corelează cu o activitate inflamatorie marcată (Banninger, 1983) și constituie, de asemenea, un indicator prognostic al dezvoltării CHP și/sau al cirozei. Riscul relativ al purtătorilor asimptomatici de HBsAg, care dețin și anti-HBc IgM, de a dezvolta CHP și/sau ciroză a fost de 5,6, comparativ cu un risc de numai 3,4 observat la purtători asimptomatici de HBsAg, fără evidențe de anti-HBc IgM (Roggendorf, 1986).

Metodele de recombinare DNA au permis obținerea de HBcAg sintetizat în E. coli, antigenul astfel obținut are caracteristici similare cu HBcAg, provenit din ficatul persoanelor infectate și este larg utilizat în tehnicile de decelare a anti-HBc (Cohen, 1983), (Ross, 1983).

Spre deosebire de anti-HBc, prezența anti-HBe în hepatita acută constituie un prognostic favorabil (Magnius, 1975), (Smith, 1976), (Trepo, 1976), serurile deținătoare de acest marker avînd o infectivitate mai scăzută decît cele cu evidențe de HBeAg, fără a putea afirma că sînt lipsite complet de infectivitate.

Dovezi asupra faptului că serurile deținătoare de anti-HBe nu sînt complet lipsite de infectivitate sînt cele furnizate de posibilitatea de transmitere perinatală a HBV de la o mamă anti-HBe pozitivă la copil (Schweitzer, 1975), (Nair, 1984); de posibilitatea de transmitere experimentală a infecției cu asemenea seruri (Berquist, 1976) sau de demonstrarea replicării virale active (DNA-HBV prezent) la pacienți anti-HBe$^+$ (Lai, 1986).

Anticorpii anti-HBe permit și diferențierea între purtătorii asimptomatici și cronici de HBV (Arnold, 1979).

Existența celor trei tipuri de HBeAg (Trepo, 1978) induc implicit formarea de anticorpi specifici de tip. Astfel, infecția acută se acompaniază de apariția anti-HBe/1 și 3, în timp ce la purtătorii cronici de virus apar toate cele trei tipuri de anticorpi în următoarele proporții: anti-HBe/1 în 61% din cazuri, anti-HBe/2 în 24%, iar anti-HBe/3 în 15% (Trepo, 1980).

Detectarea anti-HDV de tip IgM sau IgG permite stabilirea diagnosticului de infecție delta acută sau cronică, sau permite aprecierea stării de infecție delta vindecată (Cuthbert, 1984), (Farci, 1986).

Anticorpii anti-HDV, mai ales în cazul în care se găsesc în titruri ridicate, pot masca și îngreuna detectarea serică a HDAg, motiv pentru care prezența anti-HDV este un criteriu cert de diagnostic pentru infecția delta (Buti 1986).

Referirile la incidența anti-HDV sînt relativ recente, primele semnalări în acest sens fiind făcute în Italia. În partea nordică a Italiei, prevalența lor s-a ridicat la 16—29% în hepatita cronică, la 7% pentru portajul cronic de HBV și la 5% în hepatita acută B, în timp ce în sudul țării, valorile au atins 50% în hepatitele cronice (Rizzetto, 1980), (Smedile, 1983).

Cercetări efectuate prin metoda RIA, pe diferite categorii de populație, au indicat variații extrem de mari ale incidenței acestora, variații legate nu numai de arealul geografic dar și de categoria de populație investigată, de forma de boală (tabelul 1).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 1*

**Incidența anti-HDV la diferite categorii de populație**

| Grupa investigată | Autorul | Nr. Examinări | Anti-HDV (%) |
|---|---|---|---|
| Purtători cronici de HBV | Rizzetto (1980) Italia | 500 | 40—47,0 |
| | Moestrup (1983) Suedia | 191 | 23,0 |
| | Bas (1984) Spania | 128 | 6,0 |
| | Craxi (1984) Italia | 94 | 6,4 |
| | Dentico (1984) Italia | 800 | 17,0 |
| | Hess (1984) R.F. Germania | 180 | 3,8 |
| | Lok (1984, 1985) Anglia | 106 | 18,9 |
| | Mushahwar (1984) SUA | 210 | 1,9 |
| | Bonino (1985) Italia | 80 | 56,0 |
| | Gmelin (1985) R.F. Germania | 461 | 1,5 |
| | Nath (1985) SUA | 1915 | 3,8 |
| | Omata (1985) Japonia | 323 | 1,2 |
| | Tăpălagă (1985) RSR | 22 | 72,2 |
| Donatori de sînge | Mushahwar (1983) SUA | 1553 | 4,6 |
| | (1984) SUA | 1419 | 4,7 |
| | Nath (1984) SUA | 1916 | 3,7 |
| | Roggendorf (1984) R.F. Germania | 211 | 0,5 |
| | Trepo (1984) Franța | 70 | 0 |
| | Parker (1985) Canada | 39 | 0 |
| | Rosina (1985) studiu multicentric | 262 | 3,5 |
| | Vranckx (1986) Belgia | 144 | 2,8 |
| Narcomani | Shattock (1982) SUA | 27 | 29,4 |
| | Norkrans (1983) Suedia | 46 | 24,0 |
| | Ponzetto (1984) SUA | 99 | 10,1 |
| | Mushahwar (1984) SUA | 29 | 44,8 |
| | Bruguera (1985) | 252 | 25—58,0 |
| | Carreda (1985) Italia | 340 | 19,6 |
| | Pintera (1985) Italia | 20 | 37,5 |
| Homosexuali | Mushahwar (1984) SUA | 500 | 0 |
| | Parker (1984) Canada | 25 | 4,0 |
| Hemodializați | Dentico (1984) Italia | 864 | 5,4 |
| | Roggendorf (1984) R.F. Germania | 278 | 0,4 |
| | Tăpălagă (1985) RSR | 10 | 40,0 |
| Hepatite acute | Norkrans (1983) Suedia | 89 | 4,4 |
| | Craxi (1984) Italia | 106 | 6,6 |
| | Hadler (1984) Venezuela | 149 | 86,0 |
| | Ljunggren (1984) Columbia | 53 | 60,0 |
| | Mushahwar (1984) SUA | 97 | 6,2 |
| | Roggendorf (1984) R.F. Germania | 303 | 0 |
| | Amoroso (1986) Italia | 234 | 20,0 |
| BCF | Chircu (1984) Italia | 104 | 25,9 |
| | Craxi (1984) Italia | 304 | 12—52,3 |
| | Dentico (1984) Italia | 860 | 54,0 |
| | Govindarajan (1984) SUA | 210 | 24,0 |
| | Lindh (1984) Suedia | 60 | 32,0 |
| | Sagnelli (1984) Italia | 240 | 73,0 |
| | Farci (1985) Italia | 270 | 12,5 |
| | Tăpălagă (1985) RSR | 176 | 84,6 |
| | Jacobson (1985) SUA | 362 | 18,0 |
| | Amoroso (1986) Italia | 102 | 66,7 |



Scanned with OKEN Scanner

Se remarcă în acest sens, incidențe mai ridicate ale anti-HDV la anumite grupe cu risc: hemofilici, politransfuzați, la utilizatorii abuzivi de droguri, precum și în BCF.

Prezența anti-HDV în rate ridicate în unele țări ale Europei, între care și țara noastră (72—81%), în Africa, America de Sud, demonstrează faptul că infecția delta este universal răspîndită, pentru unele zone fiind chiar endemică (Govindarajan, 1983), (Hadler, 1983, 1984), (Rizzetto, 1983, 1985), (Smedile, 1984), (Tăpălagă, 1985), (Mushahwar, 1984), (Cuthbert, 1984, 1985), (Nath, 1985).

Se apreciază că multe din hepatitele acute, etichetate ca hepatite B, sînt în realitate hepatite delta sau NANB, survenite prin grefarea HDV sau VNANB la purtători cronici de HBsAg.

## 2.3. SEMNIFICAȚIA DETECTĂRII MARKERILOR SERICI SAU INTRAHEPATICI ASOCIAȚI VIRUSULUI HEPATITEI B

### 2.3.1. METODE DE DETECTARE A MARKERILOR VIRUSULUI HEPATITEI B

De la imunodifuzia radicală, tehnică, care în varianta descrisă de Outchterlony a permis detectarea, pentru prima dată, a AgAu și pînă la tehnicile de hibridare moleculară utilizate în evidențierea genomului viral, dispunem astăzi de o gamă foarte largă de metode pentru depistarea răspunsurilor față de infecția cu HBV.

După sensibilitatea lor, aceste tehnici pot fi clasificate în trei generații:

— Teste din prima generație: difuzia radială în gel de agar sau agaroză, utilizată pentru decelarea HBsAg și anti-HBs;

— Teste din generația a doua, cu o sensibilitate mai mare, categorie din care fac parte: contraelectroforeza, aglutinarea latex, fixarea de complement și reoforeza, folosite pentru depistarea sistemelor „s" și „e", a anti-HBc sau a subtipurilor HBsAg (Gocke, 1970), (Pesendorfer, 1970), (Leach, 1971), (Le Bouvier, 1971), (Jambazian, 1972), (Aschavai, 1973), (Hoofnagle, 1973), (Purcell, 1973), (Gerety, 1978), (Hollinger, 1980). Preocupările pentru îmbunătățirea acestor metode, pentru aprecierea sensibilității lor în comparație cu tehnicile din generația 1 au fost numeroase, unele cercetări românești avînd un aport substanțial în acest sens (Balș, 1970, 1976), (Voiculescu, 1970), (Babeș, 1973, 1977), (Irinescu, 1973), (Sabău, 1975), (Abrudan, 1976), (State, 1976), (Duca, 1977), (Hagiescu, 1976).

— Teste din generația a treia:

• Hemaglutinarea pasivă, utilizată pentru detectarea anti-HBs (Vyas, 1970), (Aschavai, 1973) sau a sistemului „e" (Takahashi, 1977);

• Hemaglutinarea pasivă reversă pentru depistarea HBsAg;

• Metodele radioimune, care permit decelarea HBsAg (AUSRIA, II-125, M-RIA), a anti-HBs (AUSAB), a anti-HBc (CORAB), a anti-HBc IgM (CORZYME), a sistemului „e" (Abbott-HBe). Sensibilitatea relativă a acestor teste, față de cele din prima generație, considerate ca unitate, este de 100—10.000 (Gerety, 1978, 1981);



Scanned with OKEN Scanner

• Metodele imunoenzimatice (EIA, ELISA) (Weemen, 1971), (Engvall, 1971), (Wolters, 1976), (Schuurs, 1977), (Waart, 1977), metode care îmbină gradul de sensibilitate al testelor RIA cu ușurința execuției (Overby, 1983).

Preocupări pentru obținerea unor sisteme de dozare a HBsAg și anti-HBs bazate pe aglutinarea hematiilor sau de tip radioimunoenzimatic și imunoenzimatic au avut și cercetătorii români (Babeș, 1982), (Pecec, 1982, 1985), (Bălănuță, 1984). În afară de producerea antigenelor virale purificate, a unor seruri de înaltă specificitate (Babeș, 1982), (Duiculescu, 1982), (Pecec, 1982), a conjugatelor legate de enzime (Pecec, 1984, 1985), obținerea de anticorpi monoclonali permite introducerea pe scară largă și la noi în țară a metodelor de finețe pentru decelarea markerilor HBV (Cajal, 1983);

• Metodele de determinare a DNAP endogene (Hirschman, 1971), (Kaplan, 1973), (Perrillo, 1978), (Hoolinger, 1980), (Lin, 1983);

• Hibridarea moleculară, descrisă inițial de Southern (1975) și ulterior modificată și îmbunătățită (Charnay, 1980), (Bréchot, 1980, 1982), (Chen, 1982) s-a dovedit a fi cel mai sensibil indicator al depistării particulelor virale (Bonino, 1981), (Weller, 1982), (Chung, 1983), (Scotto, 1983), (Hadchouel, 1984), (Hino, 1984), (Ditzhuijsen, 1985, 1986), (Harrison, 1985), (Moestrup, 1985), sensibilitatea metodei fiind estimată, după Bréchot (1982) și Kuhns, (1984), la $2 \times 10^4 - 5 \times 10^6$ particule virale, echivalent cu 0,1—1 pg DNA-HBV. Metoda a permis detectarea secvențelor DNA-HBV din punctate bioptice, din ser sau alte produse, provenite de la pacienți cu infecții acute sau cronice (Bréchot, 1981), (Nonjardino, 1982), (Chu, 1985), (Hadchouel, 1985), (Karayiannis, 1985), (Yokosuka, 1985), de la animale cu infecții cronice (Summers, 1982), (Mitamura, 1982), (Ogston, 1982). Metoda este în particular importantă pentru aprecierea infectivității (Ditzhuijsen, 1986);

• Metode de determinare a epitopilor zonei pre-S a HBsAg care conțin receptorii pentru albumina polimer, metode care utilizează anticorpi monoclonali și care au o specificitate de 95,7% și o sensibilitate mare chiar la persoane HBeAg negative (Pérez 1986), (Magrin 1986); metode radioimune de determinare a anticorpilor specifici anti-pre S, indicatori timpurii ai vindecării procesului hepatic (Okamoto 1986), (Theilmann 1986).

• Metodele histochimice, imunohistochimice, imunofluorescența, imunomicroscopia electronică permit decelarea incluziilor antigenice intrahepatice, permit detectarea unor cantități mici de antigen sau a complexelor antigen/anticorp (Shikata, 1974), (Vitrey, 1977), (Gerety, 1978), (Kasza, 1978), (Trevisan, 1978), (Horwall, 1978), (Craxi, 1984), (Szentgyorgyi, 1985), pe lîngă o mare sensibilitate avînd și o bună reproductibilitate (Babeș, 1982), (Yahalom, 1985).

### 2.3.2. SEMNIFICAȚIA MARKERILOR SEROLOGICI AI VIRUSULUI HEPATITEI B

Atît observațiile clinico-epidemiologice, cît și rezultatele de laborator și cele experimentale au reușit să demonstreze existența unor corelații clinice și patogenetice ale prezenței marketerilor HBV.

Doi dintre markerii HBV și HAV au importanță în stabilirea diagnosticului hepatitelor virale: anti-HAV IgM pentru hepatita A și HBsAg



Scanned with OKEN Scanner

pentru hepatita B, absența acestor markeri sugerînd o HNANB sau leziuni hepatice cauzate de alcool, medicamente etc.

Testarea însă numai a HBsAg pentru stabilirea diagnosticului de hepatită B este foarte schematică, putîndu-se asocia cu rezultate fals pozitive sau fals negative (Deinhardt, 1981).

În general, rezultatele fals negative se datoresc faptului că organismul uman se poate uneori debarasa de HBsAg repede, nemaifiind posibilă evidențierea lui serică. În asemenea situații, creșterea titrului de anti-HBc și anti-HBs, în perioada de stare a bolii sau în convalescență, poate fi de folos (Chau, 1983), (Hoofnagle, 1983).

În ceea ce privește rezultatele fals pozitive, anti-HBc IgM pot aduce precizări. Nu toți pacienții HBsAg pozitivi și cu fenomene de suferință hepatică au hepatită B (Adachi, 1983), (Chau, 1983), (Hoofnagle, 1983), (Ross, 1983), aceste persoane putînd fi purtători cronici de HBsAg, peste portaj suprapunîndu-se o HNANB (Perrillo, 1982), (Conteas, 1983), (Lavarini, 1983), (Pillot, 1984), (Pelletier, 1984); o infecție delta (Farci, 1983), (Rizzetto, 1984) sau o hepatită A (Yang, 1983), (Davis, 1984), (Tsiquaye, 1984).

În cazul infecțiilor duble cu HBV și HAV, dilema unei infecții simultane sau a unei infecții cu HAV, grefată pe fondul unei infecții cu HBV, poate fi rezolvată prin determinarea titrului anti-HBc IgM (Banninger, 1983), (Hirose, 1983), (Surrenti, 1986).

După Overby (1983), markerii HBV se pot clasifica în:

— Markeri ai infecției acute (HBsAg, anti-HBc IgM);

— Markeri ai infectivității (HBsAg, HBeAg, HDNAP, HBcAg, anti-HBc);

— Markeri prognostici (HBsAg, HBeAg/anti-HBe, HDV);

— Markeri ai cronicizării (HBeAg, HBsAg, anti-HBc, anti-HDV);

— Markeri epidemiologici (subtipurile HBsAg, anti-HBs, anti-HBc și anti-HDV);

— Markeri ai imunității (anti-HBs și anti-HBc).

### 2.3.3. INCIDENȚA MARKERILOR SEROLOGICI AI VIRUSULUI HEPATITEI B ÎN INFECȚIA ACUTĂ

Prezența HBsAg la bolnavii cu hepatită acută este acceptată unanim ca unul din criteriile de diagnostic pentru infecția cu HBV, incidența acestui antigen la bolnavii cu hepatită acută variind între 13 și 95%, fiind în medie de 30%.

La utilizarea metodelor sensibile de decelare a HBsAg, prezența acestuia în hepatita acută a depășit 50%, cu excepția Israelului, Indiei, Angliei, Filipinelor și a Taiwanului (tabelul 2).

Pozitivitatea în CEF a fost cuprinsă între 30—55%, cu incidențe mai mici în URSS, R.D. Germania, Japonia, Hong-Kong și Bulgaria.

Comparînd metodele RIA cu CEF, incidențe puțin mai ridicate au fost notate în Ungaria, Italia, R.F. Germania, Grecia, Austria, Danemarca, Elveția, Franța și Brazilia.

Wewalka (1979) remarcă, de asemenea, o incidență scăzută a HBsAg în hepatitele infantile (4,2—21,7%), față de cele ale adultului (35,6—67%).

Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 2*

**Incidența HBsAg în hepatita acută 1974—1975**
(după Wewalka, 1979)

| Țara | Nr. cazuri HV (1974—75) | RIA sau HP | | CEF sau FC | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | nr. cazuri raportate | HBsAg (+) % | nr. cazuri raportate | HBsAg (+) % |
| Anglia | 8.784 | 64 | 28 | — | — |
| Austria | 2.280 | 128 | 57 | 1.364 | 46,1 |
| Belgia | 966 | — | — | — | — |
| Brazilia | | 50 | 64 | 166 | 39,2 |
| Bulgaria | 8.066 | — | — | 1.153 | 27,9 |
| Canada | 5.414 | 35 | 71 | — | — |
| Cehoslovacia | 16.889 | — | — | 1.950 | 37 |
| Coreea | | 39 | 61 | 4.000 | 50 |
| Danemarca | 1.022 | 98 | 59 | 98 | 50 |
| Elveția | 537 | 992 | 52 | — | — |
| Filipine | | 774 | 33 | — | — |
| Franța | 4.086 | 141 | 49 | 141 | 43 |
| Grecia | 3.005 | 344 | 67 | 482 | 53,7 |
| Hong—Kong | | 20 | 60 | 81 | 17,3 |
| India | 99.084 | 96 | 28 | 569 | 35,5 |
| Italia | 28.039 | 537 | 56,6 | 1.807 | 63 |
| Israel | 2.981 | 155 | 27 | — | — |
| Iugoslavia | 37.714 | — | — | 3.990 | 33 |
| Maroc | | 49 | 48,9 | — | — |
| Polonia | 74.545 | — | — | 10.074 | 36 |
| Portugalia | 971 | — | — | 183 | 50 |
| RD Germania | 8.669 | — | — | 2.945 | 17,2 |
| RF Germania | 21.783 | 1.789 | 67 | 2.903 | 48 |
| România | 55.865 | — | — | 500 | 29 |
| Senegal | 1.009 | — | — | — | — |
| Spania | | — | — | 138 | 47 |
| Taiwan | | 452 | 42,9 | — | — |
| Tailanda | | — | — | 110 | 38 |
| Turcia | 10.000 | — | — | 262 | 37,4 |
| Ungaria | 7.220 | 1.965 | 53 | 3.834 | 34,8 |
| URSS | 561.200 | — | — | 773 | 12 |



Scanned with OKEN Scanner

Şi la noi în ţară, HBsAg a fost detectat în procente mai scăzute în hepatita virală a copilului, 11—15% (Bruckner, 1971), (Taindel, 1978), (Andreicuţ, 1979), (Burlea, 1979), (State, 1979), comparativ cu cele din hepatita adultului, 30—50% (Balş, 1970), (Voiculescu, 1970, 1971, 1973), (Vîţă, 1973, 1978, 1979), (Zavate, 1975), (Babeş, 1978), (Kasza, 1972), (Burlea, 1979), (Pop, 1981), (Popescu, 1981), (Stanciu, 1983).

Metodele sensibile de decelare a markerilor serologici ai HBV confirmă prezenţa cvasiconstantă a anti-HBc IgM în perioada de incubaţie şi debut a unei infecţii B acute, acest marker fiind depistat în 95—100% din cazuri (tabelul 3).

*Tabelul 3*

**Incidenţa anti-HBcIgM în hepatita acută B**

| Autorul | Metoda de tastere | anti-HBc IgM pozitivi (%) | Nr. pacienţi cu anti-HBcIgM raportaţi la nr. pacienţi examinaţi |
|---|---|---|---|
| Aldershvile (1980) | ELISA | 95,2 | 40/42 |
| Gerlich (1980) | ELISA | 100 | 58/58 |
| Krugger (1980) | ELISA | 98,8 | 81/82 |
| Roggendorf (1981) | ELISA | 100 | 62/62 |
| Lemon (1981) | RIA | 100 | 47/47 |
| Mortimer (1981) | RIA | 98,3 | 59/60 |
| Tedder (1981) | RIA | 100 | 43/43 |
| Chevallier (1984) | RIA | 58,6 | 99/169 |

Irwin (1977) găseşte anti-HBc în 39% din cazurile de hepatită acută HBsAg negativă şi în 96% din cazurile HBsAg pozitive, rezultate care sugerează importanţa detectării acestor anticorpi în stabilirea diagnosticului de hepatită B acută.

La un număr important de pacienţi, anti-HBc IgM pot persista un timp mai îndelungat după vindecarea clinică a bolii. Astfel, între 18 luni şi 2 ani, după o infecţie acută, B, Roggendorf (1981) depistează aceşti anticorpi în 52,6%, iar Gerlich (1982) în 20,7% din cazuri. Titrul anti-HBc IgM este crescut în faza acută, avînd tendinţa, ulterior, de a diminua, permiţînd astfel diferenţierea unei hepatite acute recente de una mai veche. Din nefericire, nu se poate face întotdeauna o discriminare perfectă între aceste două situaţii, deoarece anti-HBc IgM pot păstra un titru ridicat vis-a-vis de un titru martor din faza acută (Kruger, 1981), putînd apare situaţia inversă, constatată de Gerlich (1980), cînd, în faza acută sînt titruri mici, asemănătoare cu cele înregistrate la unii bolnavi după 2 ani de la debutul acut.

Anti-HBc IgM au fost evidenţiaţi şi în formele fulminante, Pastore (1981) găsindu-i în 75% din cazuri, fiind un indicator important în stabilirea diagnosticului de hepatită fulminantă la copii, în lipsa AgHBs din ser (Hirose, 1983), (Palumbo, 1984), (Lee 1984).



Scanned with OKEN Scanner

Majoritatea bolnavilor la începutul fazei acute a bolii prezintă în ser evidențe serologice pentru AgHBe, procentele variind între 85% (Frosner, 1978) și 100% (Arnold, 1979), (Neirmeijer, 1980).

Incidențe variabile ale acestui marker au fost găsite de diverși autori, mai ales la utilizarea ID, reoforezei sau CEF. Astfel, Zanetti (1977) îl găsește în 11,3%, Fay (1977) în 9%, Bonino (1977) în 26%, Pastore (1979) în 27,7%, Arnold (1979) în 22% din cazuri, Theodoropoulos (1983) în 23%, iar la noi în țară Voiculescu (1977) în 32%, Onesciuc (1980) în 20%, Babeș (1981) în 37,4%, Sabău (1981) în 28,9%, Gorgan (1985) în 14% din cazuri. În aceleași studii, anti-HBe sînt menționați în incidențe de 4—82%.

Incidența markerilor serologici ai HBV în hepatita fulminantă diferă de cea întîlnită în hepatita acută.

Trepo (1976), Gimson (1983, 1984) și Voiculescu (1984) constată valori scăzute ale antigenemiei HBs, precum și titruri mici ale HBsAg în hepatita fulminantă față de forma comună, în schimb, anti-HBc au fost detectați destul de frecvent (Gimson, 1984). S-a observat, de asemenea, că antigenul dispare mai repede din organism în cazul hepatitelor fulminante, aproximativ în 5—11 zile, față de formele comune de hepatită, în care eliminarea virusului se face în 44—67 zile (Trepo, 1976), (Woolf, 1976).

Un procent de 40% din cazurile de insuficiență hepatică acută urmărite de Păun (1975, 1980, 1983), au fost HBsAg pozitive, jumătate din pacienți evoluînd letal iar restul prezentînd tendințe de cronicizare.

### 2.3.4. MARKERII VIRUSULUI HEPATITEI B ÎN BOALA CRONICĂ DE FICAT

Numeroase studii au reușit să dovedească rolul etiologic predominant al HBV în BCF, prezența HBsAg în serul bolnavilor cu afecțiuni cronice hepatice atingînd valori pînă la 84% (tabelul 4).

Urmărirea datelor statistice privind incidența diferențiată a HBsAg în funcție de forma hepatitei cronice relevă însă unele date contradictorii.

La o incidență de 32% a hepatopatiilor cronice de etiologie virală B, Nicolaescu (1976, 1978) a găsit HBsAg în 54% în HCA și în procent de 19% în HCP, iar Buligescu (1978), pe un lot de 142 bolnavi cu BCF, a descoperit HBsAg în 47,7% în HCA, în 19,3% în HCP, în 16,7% în ciroza hepatică.

Alte lucrări referitoare la semnificația HBsAg în BCF din arealul nostru sînt cele ale lui State (1971), Prișcu (1975), Galea (1978), Lungu (1978), Tănăsescu (1977, 1982), Banciu (1983), Nastac (1985).

Spre deosebire de hepatita acută, unde incidența HBsAg era mai mare la adulți decît la copii, un raport invers s-a constatat în hepatitele cronice. Zavate (1977) găsește antigenemie HBs în 80% din hepatitele cronice la copii, comparativ cu 70%, la adulți. Rezultate similare sînt notate de Nicolescu (1978), cele 166 cazuri de hepatită cronică HBsAg pozitive, din totalul de 520 pacienți cu hepatite cronice, avînd următoarea distribuție: 73% pînă la vîrsta de 20 de ani, 56% între 21—30 de ani, 42% între 31—40 de ani, pentru ca, după decada a cincea, procentele să scadă. Autorul mai remarcă o incidență superioară a antigenemiei



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 4*

**Incidența HBsAg în hepatitele cronice**

| Autorul | Hepatită cronică HBsAg pozitivă (%) | |
|---|---|---|
| | Hepatită cronică persistentă | Hepatită cronică activă |
| Fox (1969) | 0 | 0 |
| Wright (1969) | 25 | 38 |
| Gitnick (1969) | 10 | 0 |
| Guardia (1970) | 42,8 | 53,3 |
| Hadziyannis (1970) | 40 | 0 |
| Krassnitsky (1970) | 60 | 14 |
| Prince (1970) | 26 | 0 |
| Visher (1970) | 22 | 25 |
| Sherlock (1970) | 46 | 0 |
| Kaplan (1971) | 6 | 80 |
| Voiculescu (1971) | — | 46 |
| State (1971) | 42,3 | 66 |
| Bianchi (1972) | 51 | 25 |
| Del Vecchio Blanco (1973) | 78,6 | 25 |
| Henning (1973) | 29 | 6 |
| Reed (1974) | 18 | — |
| Findor (1973) | 45 | 62 |
| Buligescu (1973) | 25 | 5,4 |
| Nicolaescu (1974) | 67 | 17 |
| Chipail (1975) | 70 | — |
| Sabău (1975) | 46 | 15,4 |
| Viniţchi (1976) | 18,4 | 9,4 |
| Popescu (1977) | 84,1 | 75 |
| Sterner (1978) | 17,5 | |
| Buligescu (1978) | 47,7 | 19,3 |
| Galea (1978) | 15 | 10,5 |
| Nicolaescu (1978) | 56,8 | 18,3 |
| Buligescu (1979) | 60 | 16,6 |
| Koff (1983) | 83 | 13 |
| Nastac (1985) | 7,2 | |

HBs la bărbaţi faţă de femei, cu excepţia HCA. În HCP, HBsAg a fost remarcat la bărbaţi în 21,1% cazuri faţă de 14,7% la femei, în ciroză în 40,4% faţă de 32,5%, în schimb în HCA, incidenţa HBsAg a fost mai mare la femei (70,2%).

Rezultatele obţinute prin testarea a peste 20.000 cazuri cu BCF pentru prezenţa HBsAg (Wewalka, 1979) indică, în HCP, incidenţe cuprinse între 23%, în Iugoslavia, şi 48% în Italia, incidenţe sub 20% în Albania, Bulgaria, Cehoslovacia, R.D. Germania, Japonia şi peste 60% în Grecia, Tailanda, Elveţia (tabelul 5).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 5*

**Prevalența HBsAg în boala cronică de ficat**
(după Wewalka, 1979)

| Țara | HCP Nr=3293 | | HCA Nr=5753 | | Ciroză Nr=11270 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Nr. | % | Nr. | % | Nr. | % |
| Albania | 33 | 15,2 (ID) | 18 | 50 (ID) | 8 | 25 (ID) |
| Austria | 130 | 45,4 (CEF) | 193 | 48,2 (CEF) | 521 | 17,1 (CEF) |
| | 25 | 54,2 (RIA) | 73 | 56,2 (RIA) | 219 | 28,8 (RIA) |
| | | | 1130 | 33,0 (RIA) | | |
| Brazilia | 16 | 37,5 (RIA) | 32 | 25 (RIA) | 65 | 6,2 (CEF) |
| | | | | | 46 | 15,2 (RIA) |
| Bulgaria | 370 | 16,7 (CEF) | 62 | 25,8 (CEF) | 390 | 15,3 (CEF) |
| Cehoslovacia | 68 | 23,5 (CEF) | 102 | 57,8 (CEF) | 129 | 27,9 (CEF) |
| Coreea | | | 205 | 68,6 (RIA) | 35 | 71,4 (RIA) |
| Danemarca | 24 | 50 (RIA) | 74 | 63,5 (RIA) | 217 | 6,4 (CEF) |
| Elveția | 36 | 77 (CEF) | 50 | 58 (CEF) | 98 | 42 (CEF) |
| Franța | 20 | 30 (RIA) | 45 | 68,6 (RIA) | 319 | 12,3 (RIA) |
| | | | | | 400 | 7,5 (CEF) |
| Grecia | 31 | 67,7 (HP) | 155 | 62,6 (HP) | 380 | 48,7 (HP) |
| | | | | | 380 | 39,5 (RIA) |
| Hong—Kong | | | 23 | 73,9 (RIA) | 116 | 50,9 (RIA) |
| India | 16 | 31,5 (CEF) | 71 | 49,3 (CEF) | 217 | 28,6 (CEF) |
| | | | | | 29 | 41,4 (RIA) |
| Italia | 137 | 44,5 (CEF) | 278 | 41,7 (CEF) | 990 | 14,2 (CEF) |
| | 414 | 48 (HP) | 875 | 49,5 (HP) | 2273 | 28,2 (HP) |
| Iugoslavia | 543 | 12,3 (CEF) | 149 | 32,9 (CEF) | 486 | 10,5 (CEF) |
| Japonia | 80 | 17,4 (CEF) | 171 | 35,6 (CEF) | 223 | 14,4 (CEF) |
| | 198 | 20,2 (HP) | 235 | 35,3 (HP) | 370 | 21 (HP) |
| Polonia | 228 | 36,8 (CEF) | 291 | 53,9 (CEF) | 515 | 37,3 (CEF) |
| Portugalia | 19 | 56 (CEF) | 66 | 40,9 (CEF) | 84 | 4,8 (CEF) |
| RD Germania | 419 | 14,1 (CEF) | 582 | 19,4 (CEF) | 325 | 15,7 (CEF) |
| RF Germania | 114 | 39,5 (CEF) | 121 | 51 (CEF) | 319 | 16 (CEF) |
| | 130 | 40 (RIA) | 271 | 57,2 (RIA) | 239 | 35,6 (RIA) |
| Spania | 53 | 24,5 (CEF) | 80 | 40 (CEF) | 590 | 11,5 (CEF) |
| Tailanda | 23 | 69,8 (RIA) | | | 23 | 69 (RIA) |
| | 5 | 60 (CEF) | 33 | 39,4 (CEF) | 68 | 14,7 (CEF) |
| Taiwan | 57 | 21 (CEF) | 208 | 41,8 (CEF) | | |
| | 11 | 63,6 (RIA) | 383 | 80,9 (RIA) | 900 | 79,2 (RIA) |
| Turcia | 59 | 35,6 (CEF) | 164 | 43,9 (CEF) | 283 | 21,9 (CEF) |
| Ungaria | 132 | 12,8 (CEF) | 253 | 31,6 (CEF) | 289 | 12,8 (CEF) |
| USA | | | | | 106 | 15 (CEF) |



Scanned with OKEN Scanner

În HCA, incidența HBsAg este de 40—60%, frecvențe mari, chiar la utilizarea metodelor mai puțin sensibile, fiind remarcate în Polonia, Elveția, iar prin metode mai sensibile, în Danemarca, Franța, Grecia, Hong-Kong, Coreea, Taiwan.

Numărul din ce în ce mai mare al datelor care relatează incidența antigenemiei HBs în diverse hepatopatii cronice, respectiv datele despre persistența antigenemiei HBs și consecințele sale, au meritul de a preciza rolul esențial al infecției cu HBV în etiologia leziunilor hepatice cronice.

Un argument în plus în favoarea acestei asociații îl constituie prezența și a altor markeri ai HBV în ser și în celulele hepatice.

Chan (1980) și Tanno (1981) găsesc la majoritatea cazurilor de hepatite cronice HBsAg pozitive, asocierea antigenului cu anti-HBc, iar Oda (1980) evidențiază, în 97% din hepatitele cronice, și ciroze și, în 34% din hepatoamele studiate, asocierea anti-HBc cu anti-HBs, comparativ cu numai 25%, la populația sănătoasă.

Prezența anti-HBc în proporții ridicate la cazuri cu hepatită cronică a mai fost semnalată de Gerber (1977), Borries (1978), David (1983), care detectează anti-HBc IgM în proporții de 6 ori mai mari decît HBsAg și de 2 ori mai mari decît anti-HBs. În 20 din 211 cazuri examinate, etiologia B a hepatitei cronice s-a stabilit numai pe baza acestor tipuri de anticorpi.

Durata persistenței anti-HBc IgM este relativ mare în hepatita cronică, mai ales în HCA. După 2 ani de urmărire, procentajele de pozitivitate au variat între 70% (Aldershvile, 1981) și 95% (Gerlich, 1980).

Date importante despre semnificația anti-HBc IgM în hepatita cronică B a furnizat studiul lui Sjogren (1984). El a urmărit timp de 1—8 ani, 34 bolnavi, prin testări repetate de anti-HBc IgM, HBeAg/anti-HBe, HDNAP, DNA-HBV și GPT. La bolnavii la care au persistat markerii replicării virale active și hipertransaminazemia, au persistat și anti-HBc IgM la un nivel moderat ridicat. În schimb, a constatat scăderea evidentă a titrului și chiar dispariția anti-HBc IgM la acei bolnavi la care s-au negativat indicatorii replicării virale. Concluzia a fost că, prezența anti-HBc IgM identifică bolnavii cu persistența replicării virale, titrul acestor anticorpi fiind în corelație cu activitatea procesului.

Buligescu (1978) a arătat că formele de HCA care reține atît HBsAg cît și HBcAg în hepatocite, au o evoluție mai severă decît cazurile în care acești markeri lipsesc din ficat, prezența celor două antigene avînd o semnificație de gravitate pentru reactivitatea imunologică și pentru reducerea masei hepatocitare.

Studiind peste 300 bolnavi cu infecții acute și cronice, Bianchi și Gudat (1980) au putut stabili o corelație evidentă între distribuția antigenelor HBs și HBc intrahepatocitare, pe de o parte, și tipul histologic al hepatitei cronice B, pe de altă parte.

Anticorpii anti-HBs neasociați altor markeri ai HBV se evidențiază rar în hepatitele cronice, ei găsindu-se în aceste forme probabil cuplați sub forma complexelor imune, uneori cu exces de antigen. Incidența acestor anticorpi în hepatitele cronice variază între 1—14% (Popescu, 1977), (Babeș, 1980), (Liaw, 1981).

Descoperirea HBeAg și studierea frecvenței acestuia în diverse faze evolutive ale infecției cu HBV, a sugerat că persistența lui ar avea implicații prognostice, fiind găsit în proporții ridicate în hepatitele cronice (tabelul 6).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 6*

**Incidența HBeAg și a anti-HBe în hepatitele cronice**

| Autorul | HBeAg și (anti-HBe) la % | | |
|---|---|---|---|
| | Hepatita cronică | Hepatita cronică activă | Hepatita cronică persistentă |
| Nielsen (1974) | 58 | | |
| Magnius (1975) | | 50 (0) | 46,1 (0) |
| Eleftheriou (1975) | | 44 | 31 |
| Vogten (1976) | 50 | | |
| Smith (1976) | | 53,3 (6,6) | |
| Trepo (1976) | | 53,3 | 100 |
| Pastore (1977) | | | 60 (11,4) |
| Trepo (1977) | 42,1 (0) | | |
| Sabău (1977) | 25 (0) | | |
| Fay (1977) | 40 (5) | 35 (4) | 50 (8) |
| Bonino (1977) | | 58,2 | |
| Babeș (1978) | 12,4 (20,4) | | |
| Villarejos (1978) | | 100 | 87,5 |
| Arnold (1979) | | 37,2 (3,3) | 60 (5) |
| | | 89,8 (15,2) | 85 (15) |
| Pastore 1980 | | 62 (24,1) | |
| Akahane (1980) | 25,6 | | |
| Babeș (1980) | 20,9 (46,3) | | |
| Onesciuc (1980) | 58 (0) | | |
| Chien (1981) | | | 29 (6) |
| Sabău (1981) | | 21,2 (6,2) | 16,6 (6,6) |
| Baraldini (1981) | | 40 | 50 |
| Trevisan (1982) — copii | 79,1 | | |
| Theodoropoulos (1983) | | 17 (69) | 12 (88) |
| Liaw (1984) | 68,9 (27,5) | | |

Numeroase studii (Nielsen, 1974), (Magnius, 1975), (Eleftheriou, 1975), (Trepo, 1976), (Hess, 1977), (Aldershvile, 1979), (Realdi, 1980), (Norkrans, 1980), (Nordenfelt, 1982), (Del Vecchio-Blanco, 1983), (Feinman, 1984), (Chu, 1985), (Sodeyma, 1985), au reușit să demonstreze că infecția cronică se asociază frecvent cu prezența HBeAg și a HDNAP în ser, precum și cu a HBcAg, HBsAg și DNA-HBV în ficat, considerîndu-se că expresia HBcAg și HBeAg și a virusului integral, nu numai a HBsAg, joacă rol în patogeneza hepatitelor cronice (Robinson, 1983).

Pe baza datelor clinice, serologice, histopatologice obținute, Hoofnagle (1981) sugerează că unii pacienți cu hepatită cronică pot avea o remisie clinică și biochimică, remisie acompaniată în general de dispariția HBeAg și a HDNAP din ser. Din cei 25 pacienți cu hepatită cronică dovedită bioptic, care inițial erau HBeAg pozitivi și aveau valori ridicate ale transaminazelor serice, 13 au avut o remisie biochimică cu seroconversie anti-HBe și cu negativarea HDNAP din ser.

Pierderea HBeAg este invariabil acompaniată de dispariția DNA-HBV, HDNAP, scăderea transaminazelor serice și apariția anti-HBe. To-



Scanned with OKEN Scanner

tuși, Davis (1983) arată că apariția anti-HBe nu reprezintă întotdeauna o rezolvare a hepatitei cronice B și că anumite reactivări pot surveni, ele constituind cauze importante ale progresiunii leziunilor hepatice.

Corelația dintre HBsAg și CHP a fost descrisă prima dată de Sherlock (1970). Ulterior, numeroși cercetători au demonstrat prezența HBsAg (50%) la pacienții cu CHP, iar la utilizarea metodelor cu sensibilitate mărită, prevalența s-a ridicat la 80—100%. Se remarcă în special prezența markerilor serologici ai unei infecții active. Astfel, Tabor (1977), testînd pacienți cu CHP din Uganda, Zambia și SUA, depistează o infecție HBV activă globală de 62% (de 72% în Uganda, 68% în Zambia și 41% în SUA), comparativ cu incidențe de 8%, 12% și mai puțin de 1% găsite la grupele de control.

Rezultate similare a obținut, pentru Grecia, Trichopoulos (1978), infecția activă cu HBV, tradusă prin prezența HBsAg sau a anti-HBc, fiind statistic semnificativ mai mare la pacienții cu CHP, comparativ cu grupele de control.

În Taiwan, pozitivitatea HBsAg în CHP a fost de 67—90%, comparativ cu 9—15% la grupele de control; în Senegal, de 63% față de 12% (Szmuness, 1978); în Filipine de 70% față de 14% (Chung, 1983); în Mozambic, rata totală de infecție găsită de Alexander (1983) fiind de 95,2%.

În zone cu incidență mică a CHP, rata antigenemiei HBs în această afecțiune este mică, mai mică decît în Asia sau Africa, dar cînd se compară prevalența CHP cu grupa de control diferența este relativ mare. În consecință, pentru aceste zone, deși incidența antigenemiei HBs este mică atît la pacienți cît și la grupul de control, riscul de apariție a CHP în sine există la purtători (Szmuness, 1978), (Alcabes, 1983) (tabelul 7).

Prevalența HBsAg în CHP pare a fi dependentă de sexul pacientului, dar mai ales în corelație cu vîrsta, în sensul că descrește cu înaintarea în vîrstă (Coursaget, 1980).

*Tabelul 7*

**Prevalența HBsAg în CHP**
**(după Alcabes, 1983)**

| Zona investigată | Incidența CHP la bărbați cazuri ‰ pe an | HBsAg (%) în RIA | | Riscul relativ |
|---|---|---|---|---|
| | | CHP | Control | |
| Africa de Sud | 26—29 | 59—60 | 9—11 | 16 |
| China | 30,8 | 90 | 10—15 | ~66 |
| Finlanda | 7 | 5—7 | <1 | 6,3 |
| Italia | 12 | 9—11 | 3—4 | 30,6 |
| Japonia | 1,3 | 36,7 | 3 | 18,8 |
| Mozambic | 103,8 | 62 | 14,3 | 9,8 |
| Nigeria | 11,2 | — | 6,5 | n.d. |
| Senegal | 24,5 | 61,2 | 12—13 | 11 |
| Singapore | 33,5 | ~50 | 10 | 9 |
| Taiwan | — | 85—95 | 13—20 | ~50 |
| Uganda | 2—15 | 44,6 | 4 | 19,4 |
| SUA | 2,4—8,0 | 25—30 | 0—0,3 | ~160 |
| Zambia | — | 52,5 | 5 | 21,1 |



Scanned with OKEN Scanner

Pacienții cu CHP, HBsAg pozitivi, au destul de rar evidențe serologice pentru HBeAg, anti-HBe, HDNAP, ceea ce sugerează că replicarea virală devine defectivă în cursul procesului de malignizare, sau că ea diminuă ca urmare a integrării genomului HBV în DNA-ul hepatocitelor (Chien, 1981), (Song, 1983), (Liaw, 1984). Fac excepție cercetările lui Chung (1983) care evidențiază HBeAg în 38% din cazuistica de CHP, $HBsAg^+$.

În schimb, în carcinomul hepatic se notează un exces de prevalență a anti-HBc, între 50—92% (Furuta, 1976, 1977), (Larouze, 1976), (Maupas, 1975), (Roggendorf, 1981), (Sjogren, 1983, 1984), (Attali, 1985).

Referitor la anti-HBs, incidența acestora în CHP este de 34—50%, mai mică decît nivelele înregistrate la grupele de control (Farinati, 1983), (Attali, 1985).

Există diferite alternative care ar explica prevalența markerilor HBV la pacienții cu CHP (Gerber, 1982):

— CHP favorizează expresia HBV, activează o infecție latentă sau conduce la modificări ale mecanismului defensiv al gazdei, rezultînd o susceptibilitate mărită la infecția cu HBV și la dezvoltarea portajului cronic. Dacă este așa, HBsAg ar trebui să prevaleze și la pacienți cu alte neoplasme. S-a remarcat că $\alpha$ fetoproteina, asociată frecvent cu CHP, are proprietăți imunosupresive, asocierea acestui antigen oncofetal cu infecția B și CHP indicînd relația dintre HBV și inducerea tumorii;

— CHP apare pe un fond cirotic în 60—90% din cazuri (Peters, 1976);

Există însă o proporție de pînă la 30% a CHP care apare la purtători de HBsAg fără ciroze (Hsu, 1983), de asemenea, experimentele de carcinogeneză indusă chimic au dovedit că ciroza nu este întotdeauna un precursor lezional obligatoriu;

— Prezența HBV în conexiune cu cea a aflatoxinei, toxină care, scăzînd răspunsul imun al gazdei, contribuie la inducerea infecției persistente. Acest fenomen este dovedit și de cercetări *in vitro*, care au demonstrat acțiunea imunosupresivă a aflatoxinei, dar nu explică asocierea dintre HBV și CHP în zone unde aflatoxina nu este ingerată în cantități mari prin alimente, cum este cazul Greciei.

### 2.3.5. MARKERII VIRUSULUI HEPATITEI B LA PERSOANE APARENT SĂNĂTOASE

Evaluări recente referitoare la prezența markerilor serologici ai HBV la persoane aparent sănătoase arată existența unui număr mare de purtători de HBsAg, purtători care, în situația în care dețin și HBeAg, HDNAP sau anti-HBc, markeri ai infectivității, pot constitui reale izvoare de infecție sau baza de plecare pentru dezvoltarea ulterioară a BCF și CHP.

Analiza incidenței antigenemiei HBs cronice, în diferite areale geografice ale globului, a demonstrat o prevalență extrem de variabilă, dependentă de circulația HBV, de o serie de factori genetici, de nivelul economico-social al populației respective etc.

Pentru Europa de Vest, Canada și SUA, acest portaj este de 0,1—0,5%, rata totală de contaminare cu HBV fiind de aproximativ 10%, în Europa de Est, URSS, bazinul mării Mediterane, Japonia frecvența infecției persistente este de 2—7%, cu o rată totală de contaminare ce atinge



Scanned with OKEN Scanner

60%, în timp ce pentru Africa și Asia, incidența portajului cronic este de 15—20%, practic 95—100% din populația acestor regiuni este contaminată cu HBV (Beasley, 1982), (Maynard, 1982).

Una din cele mai investigate grupe de populație privind portajul cronic de virus sînt donatorii de sînge.

Studiul de sinteză efectuat de Wewalka (1979) redă prevalența HBsAg la 27 milioane de seruri provenite de la donatori.

Trebuie făcută distincție între datele obținute prin CEF sau FC (pozitivități de 0,06—8%), de cele obținute prin metode cu sensibilitate sporită (prevalențe între 0,07—17%), (tabelul 8).

*Tabelul 8*

**Prevalența HBsAg la donatori**
*(după Wewalka, 1979)*

| Țara | Metoda de testare | HBsAg (+) (%) | Anul testării | Ultimul rezultat |
|---|---|---|---|---|
| Anglia | ELISA | 0,07 | 1966—1967 | |
| Australia | RIA | 0,065 | 1976 | |
| Austria | RIA | 0,34 | 1975—1976 | |
| | RIA | 0,3 | 1975 | |
| | RIA | 0,72 | 1975—1976 | 0,98 |
| Belgia | RIA | 0,076 | 1974—1976 | |
| | RIA | 0,134 | | |
| Bulgaria | RIA | 11,9 | | |
| Coreea | RIA | 2,7 | 1976 | |
| Danemarca | RIA | 0,05 | 1974—1975 | 0,04 |
| Elveția | ELISA | 0,1 | 1976—1977 | |
| | RIA | 0,19 | 1976 | |
| Franța | RIA | 0,18 | 1970—1975 | 0,28 |
| Grecia | ELISA | 6,7 | 1976—1977 | |
| | RIA | 8,3 | 1970—1973 | |
| Groenlanda | RIA | 16,6 | 1974 | |
| Hong—Kong | IAHA | 12,2 | 1970—1973 | |
| Italia | HP | 3,02 | 1975—1976 | 3,24 |
| | RIA | 1,27 | 1970—1976 | 1,14 |
| | ELISA | 2,4 | 1976 | |
| Israel | RIA | 1,8 | | |
| Iugoslavia | RIA | 0,61 | 1977 | |
| | ELISA | 4,8 | 1976—1977 | |
| Japonia | HP | 2,75 | | |
| | IAHA | 2,2 | 1970—1975 | |
| Kuwait | RIA | 2,64 | | |
| Maroc | RIA | 4,7 | 1977 | |
| Olanda | ELISA | 0,15 | 1976—1977 | |
| RF Germania | RIA | 0,28 | 1973—1976 | 0,17 |
| | RIA | 0,31 | 1976—1977 | |
| Scoția | ELISA | 0,16 | 1976—1977 | |
| Senegal | RIA | 12,9 | | |
| Spania | ELISA | 1,8 | 1976—1977 | |
| Taiwan | HP | 12,4 | | |
| URSS | ELISA | 2,6 | 1976—1977 | |
| SUA | RIA | 0,129 | 1970—1975 | 0,09 |
| | HP | 0,069 | 1975—1976 | |



Scanned with OKEN Scanner

Utilizîndu-se această a doua categorie de teste, cea mai scăzută incidență a fost remarcată în Danemarca și Anglia.

Pentru celelalte țări din centrul și vestul Europei, incidența antigenemiei HBs este de 0,1—0,7%, cifre peste 1,5% apărînd în Spania, Italia, Grecia, Bulgaria și Iugoslavia.

Prevalențe mici în afara Europei au fost remarcate în Australia, SUA, iar frecvențe peste 1,5% în Groenlanda, Japonia, Kuwait, Hong-Kong și Taiwan.

Datele obținute prin teste din generația I și II, deși mai puțin veridice, sînt totuși comparabile cu cele relevate de metodele RIA, în special cele obținute prin CEF. Aceste date parvin din anii 1971—1973, cînd nici selecția donatorilor înainte de recoltarea prizei de sînge nu era așa de riguroasă.

În țara noastră, s-au efectuat numeroase cercetări asupra portajului cronic de HBsAg, constatîndu-se, de asemenea, largi variații ale ratei antigenemiei HBs, de la 0,75—1% pentru donatori și pînă la 7% la persoane sănătoase neselectate (Popovici, 1970), (Milcov, 1972), (Pop, 1973), (Laszlo, 1974), (Babeș, 1974), (Sabău, 1976), (Tocan, 1976), (Buzneanu, 1977), (Steiner, 1977), (Zavate, 1978).

Prin folosirea unor tehnici cu grad mare de sensibilitate s-a putut evidenția o incidență mult mai crescută a portajului HBs, de pînă la 8% după Babeș (1977) și de 10 respectiv 13%, la adulți și copii după Zavate (1979).

Rata antigenemiei HBs este mai mare în general la bărbați, din cauza riscului mai mare pe care sexul masculin îl are de a contracta infecția, respectiv din cauza răspunsului imun mai slab (Feinman, 1975), (Szmuness, 1975). Diferența antigenemiei HBs între sexe ar putea fi în legătură și cu anumiți factori genetici, respectiv să depindă de locusul genelor cromosomiale X, cromosomi implicați în sinteza de Ig (Washburn, 1965), sau ar mai putea fi influențată de factori hormonali.

În infecțiile cu HBV, o producere suficientă de anti-HBs duce la autolimitarea infecției, aspect întîlnit mai ales la femei, în timp ce un răspuns imun deficitar induce portaj cronic, frecvent, mai ales la sexul masculin.

În unele situații, deficitul imunitar este datorat unei afecțiuni de fond (leucemie, dializă renală, terapie imunosupresivă), dar acest fenomen nu poate fi generalizat la toate situațiile în care HBsAg nu poate fi eliminat din organism, între factorii predispozanți, sexul părînd a juca un rol important.

Prevalența antigenemiei cronice HBs la sexul masculin a fost semnalată de Blumberg încă în 1967 și, ulterior, confirmată de alți autori (Okochi, 1968), (Cossart, 1970), (Szmuness, 1975), (London, 1977), (Sobeslavsky, 1980), (Chiaramonte, 1982). La concluzii similare ajung și cercetătorii români (Ricman, 1972), (Anghelescu, 1977), (Babeș, 1978, 1980), (Nicolaescu, 1978), (Sabău, 1981).

Date mai exacte privind incidența infecției produsă de HBV se pot obține prin determinarea mai multor markeri ai virusului.

În general, țările cu o proporție scăzută a antigenemiei HBs au și o incidență mică a anti-HBs, ce nu depășește 10%, în timp ce în țările în care frecvența HBsAg depășește 1,5% și anti-HBs sînt peste 18% (Wewalka, 1979) (tabelul 9).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 9*

**Frecvența anti-HBs la donatori**
*(după Wewalka, 1979)*

| Țara | Anti-HBs pozitivi | Metoda de testare |
|---|---|---|
| Austria | 9,8 | RIA |
| Belgia | 5,3 | RIA |
| Bulgaria | 11,9 | RIA |
| Coreea | 32,4 | RIA |
| Danemarca | 3,64 | RIA |
| Elveția | 6,0 | RIA |
| | 3,1 | RIA |
| Franța | 10,2 | RIA, ELISA |
| Grecia | 18,3 | HP |
| Groenlanda | 45,8 | RIA |
| India | 22,1 | RIA |
| Iran | 18,3 | HP |
| Israel | 10,1 | HP |
| | 15,2 | RIA |
| | 11,8 | RIA |
| Italia | 11,9 | RIA |
| | 9,6 | RIA |
| Iugoslavia | 62,0 | HP |
| | 11,9 | RIA |
| | 34,0 | RIA |
| Maroc | 51,1 | RIA |
| RF Germania | 1,05 | RIA |
| | 6,0 | RIA |
| | 7,1 | RIA |
| | 8,7 | RIA |
| | 22,5 | RIA |
| Senegal | 46,0 | RIA |
| | 62,5 | RIA |
| Taiwan | 39,5 | HP |
| | 78,0 | RIA |
| SUA | 5,3 | HP |
| | 10,8 | RIA |

Cherubin (1972) remarcă că frecvența anti-HBs este invers proporțională cu nivelul economico-social, ceea ce reflectă probabil grade diferite de expunere a populației la HBV.

Studiind seropozitivitatea HBsAg și anti-HBs la contacții purtătorilor cronici de HBsAg, Chiaramonte (1982) a observat că acești markeri cresc progresiv cu vîrsta, dar au incidențe egale pe sexe, raportul bărbați/femei fiind de 1,97 pentru purtătorii de antigen și de 0,40 pentru deținătorii de anticorpi. Diferența statistic semnificativă, găsită între incidența anti-HBs la femei și fete (58,3% față de 27,2%) a fost explicată



Scanned with OKEN Scanner

de autor prin capacitatea mărită de producere a anticorpilor sub influența hormonilor sexuali.

Conform datelor lui Mazzur (1981), HBsAg determinat la populații insulare (insula Solomon) este de 15% la bărbați și 10% la femei, evidențele serologice pentru anti-HBs fiind mai mari tot la bărbați (30% față de 23%), în schimb incidența anti-HBc întrece cu puțin rata la femei față de bărbați (36% respectiv 34%).

Studiul efectuat de Zavate (1979), pe 695 persoane, indică un nivel global de anti-HBs de 43,2%, mai mare la adulți decît la copii (53,5% față de 18,1%), incidența acestui marker crescînd cu vîrsta. Aceste date sugerează că infecția cu HBV se produce devreme, pînă la 3 ani, afectînd în general populația receptivă, la vîrsta adultă 62,2% avînd evidențe pentru anti-HBs.

Rezultate similare au fost notate de Sabău (1983), care nu găsește diferențe semnificative între incidența markerilor HBV și HAV (anti-HBs și anti-HAV) la grupe de vîrstă sub și peste 20 de ani, infecția cu HBV fiind transmisă primar în copilărie sau adolescența timpurie.

În ciuda unei rate relativ mari a HBsAg găsită de Ascione (1981), în Italia, anti-HBs neasociați altor markeri s-a evidențiat numai în 1,7%, incidențe asemănătoare cu cele găsite de Szmuness (1978) în SUA.

Un raport invers, respectiv incidențe ridicate ale anti-HBs față de un nivel scăzut al portajului de HBsAg a fost înregistrat la populația sănătoasă din Suedia de Hansson (1976), în Polonia, de Karwowska (1983), în Japonia, de Iijima (1984).

În general, un nivel ridicat de anti-HBs au persoanele supuse unui risc mare de contagiune, în special personalul medico-sanitar (Pattison, 1975), (Frosner, 1976), (Sabău, 1977), (Chaudhary, 1983).

Nivelul cel mai mare de anti-HBs apare la grupele de vîrstă 30—35 de ani (Szmuness, 1973), fiind cuprins, după Sobeslavsky (1980), între 2,9% în Australia și 49,6% în Uganda (tabelul 10).

*Tabelul 10*

**Incidența HBsAg și a anti-HBs în diverse zone geografice**
*(după Sobeslavsky, 1980)*

| Țara | Nr. examinări | HBsAg (%) | anti-HBs (%) |
|---|---|---|---|
| Anglia | 871 | 0,1 | 9,7 |
| Argentina | 1029 | 0,6 | |
| Australia | 958 | 0,1 | 2,9 |
| Canada | 2110 | 0,7 | 3,8 |
| Cehoslovacia | 992 | 1,5 | 11,7 |
| Egipt | 1819 | 6,2 | |
| Grecia | 2620 | 9,4 | 35,7 |
| India | 700 | 5,9 | 28,1 |
| Japonia | 1909 | 2,1 | 16,4 |
| Maroc | 333 | 3,3 | 19,8 |
| Polonia | 157 | 9,5 | |
| RD Germania | 920 | 1,3 | 16,1 |
| RF Germania | 1966 | 1,1 | 4,6 |
| România | 702 | 10,8 | |
| Turcia | 1321 | 9,2 | |
| Uganda | 541 | 7,2 | 49,6 |
| URSS | 478 | 4,2 | 43,7 |
| SUA | 784 | 0,9 | |



Scanned with OKEN Scanner

Procentajul pozitivității anti-HBc IgM la purtătorii asimptomatici de virus variază în limite largi, de la 3% la peste 80% (tabelul nr. 11).

*Tabelul 11*

**Incidența anti-HBc IgM la purtătorii cronici de HBV**

| Autorul | Metoda de testare | Anti-HBc IgM (%) | Nr. pozitivi/nr. examinări |
|---|---|---|---|
| Gerlich (1980) | ELISA | 82,8 | 58/70 |
| Dormeyer (1981) | ELISA | 81 | 61/75 |
| Kruger (1981) | ELISA | 75 | 12/16 |
| Roggendorf (1981) | ELISA | 34,5 | 37/106 |
| Tedder (1981) | RIA | 22,5 | 9/40 |
| Akahane (1983) | RIA | 51,1 | 94/184 |
| Nath (1983) | RIA | 2,2 | 454/20643 |
| Dow (1983) | RIA | 16,3 | 8/49 |
| Karwowska (1983) | RIA | 20,8 | 25/120 |
| Overby (1983) | RIA | 5,6 | 118/2000 |
| Pelletier (1984) | RIA | 20,8 | 10/48 |
| Gmelin (1984) | RIA | 7,3 | 5/68 |
| Yahalom (1985) | RIA | 51,0 | 46/90 |

Față de hepatita acută B, mai ales în faza ei de debut, cînd HBeAg este prezent aproape în toate cazurile, la purtătorii cronici incidența acestui marker este mică.

În general, în zone cu densitate mare a portajului cronic HBs și incidența antigenemiei HBe este mare. În Taiwan, spre exemplu, ea se ridică la 40,7% (Tachibana, 1977), (Sung, 1982), (Liaw, 1984), în Egipt la 29,2% (Zayadi, 1983), față de alte areale ale globului, unde este relativ mică: în SUA 7—9% (Szmuness, 1981), (Nath, 1981), în Franța de 10,6% (Couroucé, 1978), în Finlanda de 1—2% (Ukkonen, 1979), în Italia de 2% (Zanetti, 1977), în Malaezia de 2% (So-Har, 1983). La testări RIA, incidențele s-au ridicat la peste 19% (Dow, 1980), (Pastore, 1979).

Rate relativ scăzute ale HBeAg la donatori și persoane sănătoase purtătoare de HBV s-au înregistrat și la noi în țară. Babeș (1978) și Sabău (1978) indică incidențe de 2,1% și 2,4% la sănătoși, iar Onesciuc (1980) de 6% la donatori. La testări RIA, Zavate (1979) găsește evidențe de HBeAg în 12,3% iar Mogoș (1981) de 8,1%.

În comparație cu rata relativ mică a antigenemiei HBe la persoane sănătoase, incidența HBeAg este mai mare la retardați mintal, bolnavi cu sindrom Down, homosexuali, narcomani (Gust, 1978), (Aldershvile, 1980) atingînd 39,2% la retardați mintal (Szmuness, 1981).

La persoane sănătoase, se constată însă un nivel ridicat al anti-HBe, între 20—35% (Babeș, 1978, 1981), (Sabău, 1977, 1978), (Couroucé, 1978), (Zavate, 1979) sau depășind 60% (Richer, 1977), (Eleftheriou, 1977), (Zanetti, 1977), (Dow, 1980), (Liaw, 1984).

Antigenemia HBe apare mai ales la tineri care au un debut recent al portajului HBs și se asociază cu valori ridicate ale transaminazelor serice, cu prezența HDNAP și a virionilor circulanți.



Scanned with OKEN Scanner

Purtătorii de anti-HBe au în general vîrste mai înaintate, un portaj HBs de mai lungă durată, transaminaze serice în valori normale, modificări hepatice minore sau absente, nu prezintă HDNAP (Nielsen, 1974), (Tong, 1977), (Hoofnagle, 1981), (Adachi, 1981), (Del Vecchio Blanco, 1983).

Studiind combinațiile posibile ale markerilor HBV la două categorii de donatori, Buchner (1982) arată că, pentru donatorii HBsAg pozitivi, se pot găsi următoarele situații: HBsAg asociat cu anti-HBs în 15,6%, anti-HBc în 96,6%, HBeAg în 25%, anti-HBe în 69,6%. La donatorii HBsAg negativi, anti-HBs au fost detectați în 5,5% din cazuri, anti-HBc în 4,9%, anti-HBe în 2,7%.

Ascione (1981) remarcă că 51,2% din donatorii voluntari din Italia dețin cel puțin unul din markerii HBV, 5,3% fiind purtători de HBsAg, 1,7% dețin anti-HBs, 10,8% anti-HBc, asociați cu anti-HBs și 33,3% dețin anti-HBc.

Un studiu similar a fost efectuat de Quijano (1983), care remarcă prezența HBsAg în 0,82 și 1,14% din cazuri (prima și a doua donare), o incidență de 7% a HBeAg, de 59,3% a anti-HBe, asocierea anti-HBs cu anti-HBc în 15,5% și a anti-HBc în 1,15% din cazuri.

Tong (1984), examinînd 243 persoane aparent sănătoase, găsește antigenemie HBs în 0,94%, în 60% anti-HBs și/sau anti-HBc, 78% dintre ei deținînd ambele tipuri de anticorpi.

În Taiwan, Sung (1984), pe 1354 persoane sănătoase investigate, găsește între 0—1 an o antigenemie HBs de 14,6%, evidențe pozitive pentru anti-HBe în 16,6% și pentru anti-HBs în 4,2%. Se constată o diminuare progresivă a prezenței markerilor infecției în curs și o creștere a incidenței markerilor unei infecții anterioare. Astfel, pentru grupele de vîrstă 2—4 ani, rata HBsAg și a anti-HBc se ridică la 35,7%, anti-HBc continuă să crească pînă la 88% după 40 de ani, față de HBsAg care scade de la 20% între 5—9 ani la 17% înainte de 40 de ani și la 8,6% după 60 de ani. HBeAg a fost găsit în procente ridicate, 74,4% în prima decadă și 69,5% în cea de a doua.

Pentru copii, Chiaramonte (1983) subliniază că sub vîrsta de 5 ani, portajul cronic este de 7,6%, anti-HBs cresc cu vîrsta de la 2,7% la copii la 11,4% la adolescenți, iar anti-HBc îi înregistrează în 4,1% din cazuri.

O imagine despre gradul de contaminare cu HBV a populației țării noastre oferă cercetarea markerilor HBV cu RIA a 200 subiecți sănătoși de toate vîrstele, făcută de Sabău (1983). S-a constatat prezența markerilor în 53,5% din subiecții cercetați cu următoarea distribuție: HBsAg la 9%, anti-HBs la 2%, anti-HBc la 2,5% și anti-HBc asociați cu anti-HBs la 29%.

## 2.4. REZISTENȚA VIRUSULUI HEPATITEI B

Virusul hepatitei B se caracterizează prin termo și chimiorezistență pronunțată. S-a dovedit că el persistă la temperatura de 60°C timp de 4 ore (Murray, 1953), fiind inactivat însă de un asemenea tratament termic de 10 ore, în prezența albuminei (Gellis, 1984), dar nu total în



Scanned with OKEN Scanner

serul integral (Shikata, 1978). Infectivitatea HBV este anihilată la 98°C timp de 1 minut (Krugman, 1970), deși HBsAg din serul astfel tratat își mai păstrează titrul fixator de complement și imunogenitatea (Cossart, 1972). Fierberea timp de 40—45 de minute sau autoclavarea 20 de minute distruge atît infectivitatea cît și proprietățile imunogene ale HBsAg. La temperatura de 80°C timp de 60 de minute este posibilă alterarea specificităților *d* și *y* (Schuurs, 1975), iar temperatura de 85°C, în aceeași perioadă de timp, distruge orice activitate antigenică (Milleman, 1970). Infectivitatea virusului este distrusă de asemenea prin căldură uscată (160°C timp de 60 de minute).

În scopul de a demonstra eficiența inactivării HBV din plasmă prin căldură, Mauler (1984) infectează plasma cu o cantitate cunoscută de HBV, plasmă din care s-a preparat ulterior factorul VIII. Din materialul inițial, din factorul VIII înainte și după tratament termic, s-au injectat intravenos cimpanzei, pe care ulterior i-a urmărit 28—41 săptămîni. Toate animalele care au primit materialul inițial, respectiv factorul VIII nesupus tratamentului termic, au dezvoltat hepatită B, pe cînd animalele inoculate cu factorul VIII inactivat termic nu s-au îmbolnăvit.

În sînge, ser, plasmă, HBV este stabil rezistînd 6 luni la temperatura laboratorului, și între 15—20 ani la temperatura de —20°C.

Nivelul de rezistență al HBV la agenții chimici se plasează între cel al bacilului tuberculos și al sporilor bacterieni.

Sub acțiunea acizilor, la pH 2, timp de 3 ore, a dietileterului 20%, infectivitatea HBV persistă, HBsAg nefiind alterat (Cossart, 1972).

Feinstone (1983) arată că HBV poate fi inactivat cu solvenți lipidici, substanțele de tipul cloroformului înlăturînd complet infectivitatea serului ce conține $10^{3,5}$ DIC de HBV.

Rezistența HBsAg la unii detergenți (eter 10%, $tween_{80}$ în concentrații de 0,5—1%, dezoxicolat 1%, mercaptoetanol 1%, nonidet $P_{40}$ etc.) a fost larg utilizată în procesul de separare și de purificare a antigenelor asociate HBV.

Virusul hepatitei B rezistă la acțiunea fenolului în concentrație de 0,2%, a tricrezolului 0,2%, a mertiolatului 0,05%, a alcoolului etilic, rezistă, de asemenea, la tripla extracție cu eter, betapropillactonă sau la acțiunea clorurii de benzalkoniu.

Rezistența naturală a virusurilor față de sucurile digestive a condus la ideea testării comportamentului HBsAg față de unele enzime.

Eliminînd prin digestie proteinele serice umane, pepsina a fost considerată, de Kim (1973) și Schuurs (1975), una din enzimele cu largi posibilități de aplicare în obținerea preparatelor antigenice purificate. Autorul mai constată că digestia peptică nu afectează proprietățile antigenice ale HBsAg, putînd fi identificați determinanții *y* și *d*.

S-a testat, de asemenea, rezistența la digestie a preparatelor purificate de HBcAg. Acest antigen s-a găsit a fi rezistent la digestia cu diverse enzime, enzime care, deși antrenează unele schimbări în compoziția chimică, nu influențează în mod esențial imunogenitatea și reactivitatea. Acest lucru a fost demonstrat prin microscopie electronică și IF. Nu au efect asupra HBcAg, sulfatul de sodiu dodecilat, tweenul 80, mercaptoetanolul (Huang, 1975).

Tratamentul cu enzime facilitează chiar colorarea imunofluorescentă a preparatelor de țesut hepatic fixate în formalină și incluse în parafină, metode folosite pentru evidențierea HBcAg.



Scanned with OKEN Scanner

Deşi comparativ mai rezistent decît alte virusuri, HBV nu trebuie considerat un „supravirus" (Duca, 1981), de aceea se justifică utilizarea exclusivă a sterilizării prin căldură umedă numai în cazul instrumentarului medical, dar nu se justifică simpla imersie sau stropire cu alcool, detergenţi, a unor suporturi contaminate, pentru a evita riscul diseminării virusului (Duca, 1981).

Bond (1984) argumentează o astfel de afirmaţie prin experimente pe cimpanzei care, inoculaţi cu plasmă umană contaminată cu HBV ($10^8$ doze infective/ml), tratată în prealabil cu glutaraldehidă 2%, pH 8,6, cu hipoclorit de sodiu (500 mg/l Cl liber), cu iodofori (80 mg/l iod), cu alcool izopropilic 70%, cu fenol 7%, cu glutaraldehidă 2%, nu au dezvoltat nici un semn de infecţie timp de 9 luni. Două animale au fost inoculate cu aceeaşi doză de plasmă căreia, în loc de dezinfectanţii amintiţi, i s-a adăugat ser fiziologic, ambele animale au dezvoltat infecţia la 4 săptămîni. Autorii consideră că substanţele dezinfectante cu concentraţii intermediare (alcool izopropilic 70%) pînă la mari (glutaraldehidă 2% pH 8,6) pot fi utilizate în dezinfecţia chimică împotriva HBV.

Un studiu asemănător a fost intreprins de Tabor (1982), tot pe cimpanzei inoculaţi cu diluţii de ser, conţinînd $10^3$—$10^5$ DIC de HBV/ml ser tratat în prealabil cu pepsină (1 μg pe ml la pH 2, timp de 18 ore), cu 8M uree, timp de 4 ore, sau cu formalină 1 : 4000, timp de 72 ore. Nici unul din animalele inoculate nu au dezvoltat semne de infecţie clinic manifestă, respectiv, pentru o perioadă de 6 luni, nu s-au decelat markerii HBV în ser. În schimb, animalele grupei de control care au primit aceeaşi doză de ser netratat au făcut hepatită cu apariţia HBsAg la 4—7 săptămîni de la inoculare sau cu apariţia de anti-HBc şi anti-HBs.

Aceste studii dovedesc că pepsina, ureea şi formalina inactivează HBV, ele putînd fi utilizate în prepararea vaccinurilor.

Inactivarea virusului prin formalină este dependentă de mai mulţi factori: concentraţie, durata tratamentului, temperatura la care s-a efectuat tratamentul, titrul infectiv al virusului şi concentraţia proteinelor din ser, care, dacă este mare, poate interfera cu acţiunea formalinei (Tabor, 1982).

Pentru dezinfecţia suporturilor materiale contaminate cu HBV se apelează mai frecvent la: glutaraldehidă 2%, formalină 20—40%, hipoclorit de sodiu 1%, săruri cuaternare de amoniu, iodofori, cloramină B sau permanganat de potasiu. Aceste substanţe s-au dovedit a inactiva purificatele de HBV, modificînd morfologia virusului, structura DNA-HBV şi HDNAP (Morfei, 1980), (Zhao, 1985).

Infectivitatea HBV poate fi înlăturată şi cu ajutorul răşinilor schimbătoare de ioni sau cu β propillactonă (Zolton, 1985), (Stephan, 1986).

## 2.5. INFECŢIA EXPERIMENTALĂ CU VIRUSUL HEPATITEI B

### 2.5.1. INFECŢIA EXPERIMENTALĂ LA OM

Încercările nereuşite de reproducere a bolii la animalele uzuale de laborator prin material infecţios obţinut de la bolnavi au canalizat cercetările spre obţinerea unui model experimental uman.



Scanned with OKEN Scanner

Încă în anul 1947, McCollum a stabilit unele criterii de diferențiere între cele 2 entități morbide, hepatita epidemică și cea serică între care și modalitatea de transmitere: cu precădere orală, în hepatita epidemică, și parenterală, în cea serică, efectuîndu-se ulterior numeroase încercări pe voluntari pentru producerea hepatitei serice prin inoculări de plasmă sau ser infecțioase. Astfel, s-a demonstrat că administrarea subcutană, intradermică sau intravenoasă a unor cantități mici de ser sau plasmă contaminate duce la apariția hepatitei B (Barker, 1970).

Încercările de a transmite boala pe altă cale decît cea parenterală nu au reușit. Mc Collum (1972) înregistrează eșecuri în transmitere, utilizînd calea digestivă, deși au fost folosite cantități relativ mari de produs patologic (1—10 ml).

Nu au dat rezultate nici inoculările de filtrate de materii fecale sau secreții faringiene, provenite de la pacienți cu hepatită virală B.

Un pas important în domeniul transmiterii umane a HBV l-au constituit experimentele lui Krugman (1967, 1970) efectuate pe retardați mintal.

Autorul a reușit să dovedească experimental dualitatea infecției hepatice. O primă formă a bolii, care ar corespunde hepatitei A, a fost produsă prin administrarea tulpinii $MS_1$, a doua formă, hepatita B, care prezenta o perioadă de incubație mai lungă, fiind produsă de tulpina $MS_2$.

Un argument important pentru afirmarea existenței celor două tulpini virale l-a constituit lipsa de imunitate încrucișată în cazul producerii succesive a celor două tipuri de hepatită la același individ (Krugman, 1970).

Aceste date experimentale au confirmat observațiile epidemiologice din infecțiile naturale, prin posibilitatea apariției hepatitei B la persoane care au avut în antecedente o hepatită A și, invers, respectiv grefarea infecției cu HAV la un purtător cronic de HBsAg.

Prin experimentări anterioare, Krugman (1967) a demonstrat că ambele virusuri (tulpinile $MS_1$ și $MS_2$) se pot transmite atît parenteral cît și neparenteral.

Paralel cu izolarea tulpinii $MS_2$, Krugman (1965) a stabilit și unele caracteristici ale infecției indusă de această tulpină, precizînd o perioadă medie de incubație a bolii de 55 de zile.

Cercetări ulterioare ale colectivului condus de Krugman (1974, 1979) au adus completări privind momentul apariției și dinamica evoluției markerilor serologici ai HBV, corelația acestora cu fenomenele clinice, respectiv nivelul transaminazelor serice.

Experimentul uman, în afara reproducerii bolii, a fost larg utilizat în evaluarea eficienței vaccinărilor antihepatită B (Prince, 1978), (Hilleman, 1978), (Maupas, 1978), (Szmuness, 1982), (Alter, 1982), (Francis, 1982), (Reerink, 1982), (Goudeau, 1982), (Grob, 1983), (Coutinho, 1983), (Dienstag, 1984), (Stevens, 1984), (Fay, 1984), (Zanetti, 1984).

### 2.5.2. TRANSMITEREA INFECȚIEI LA ANIMALE

Obținerea unui model experimental în hepatita B a constituit unul din obiectivele importante ale cercetătorilor din ultimii 30 de ani.

London (1972) a reușit să transmită virusul din ser la maimuța Rhe-



Scanned with OKEN Scanner

sus, fără ca această infecție să fie însoțită de modificări biochimice și histologice, ci numai de modificări serologice.

Prezența HBsAg și a anti-HBs în serul cimpanzeilor (Blumberg, 1968), (Lichter, 1969), (Maynard, 1971), a făcut să se presupună că acest animal poate asigura un model experimental fidel al infecției cu HBV, fiind utilizat în acest scop de Prince (1972) și Barker (1973).

Inoculînd cimpanzei seronegativi pentru HBV cu material infecțios, provenit de la pacienți cu hepatită B, Barker (1975) a observat apariția, în serul animalelor, după o perioadă de 3 săptămîni, a HBsAg de același subtip ca cel din inocul, creșterea titrului transaminazelor serice (9—26 săptămîni) și, ulterior, apariția anti-HBs. Histologic, au fost puse în evidență modificări similare cu cele din hepatita B umană, iar prin microscopie electronică și IF a fost identificat HBcAg în țesutul hepatic.

Dienstag (1976) remarcă apariția la aproximativ 8 săptămîni de la infecție a HBsAg în citoplasma hepatocitelor și a HBcAg în nucleii acestora. Examenul histopatologic a identificat infiltrații focale cu macrofage și limfocite, lărgirea spațiilor portale, proliferarea ductelor biliare, precum și apariția necrozei parcelare.

Hoofnagle (1978), într-o cercetare similară, evidențiază, prin IF și la microscopie electronică, concomitent cu apariția HBsAg din ser, prezența antigenelor virale în țesutul hepatic.

Insuccesele inițiale de a reproduce hepatita B la cimpanzei și la alte primate neumane s-au datorat tocmai susceptibilității lor mari la infecția cu HBV. În urma contactului cu oameni, animalele captive s-au infectat repede, infecția asimptomatică a indus imunitate, care a fost interpretată greșit ca rezistență naturală.

Cimpanzeii au fost utilizați în numeroase studii legate de: determinarea căilor de transmitere a HBV și aprecierea infectivității unor secreții și excreții; transmiterea perinatală (Beasley, 1978); aprecierea eficienței tratamentului hepatitei B cu agenți antivirali sau interferon (Merigan, 1978); reproducerea infecției delta (Rizzetto, 1980); extragerea DNA-HBV și analiza acestuia, respectiv demonstrarea infectivității lui (Schafritz, 1982); verificarea absenței HBV din plasmă sau alte derivate de sînge și pentru testarea eficienței metodelor utilizate în acest scop; studierea imunității umorale și celulare (Chisari, 1978); aprecierea eficienței imunizărilor active și pasive, a securității și inocuității vaccinurilor anti-hepatită B (Prince, 1978), (Hilleman, 1978), (Hollinger, 1978, 1982), (Grady, 1978), (Shikata, 1982); stabilirea protecției încrucișate între subtipuri; determinarea rezistenței la dozele de provocare (Purcell, 1975); aprecierea gradului de inactivare al HBV prin diverse procedee (Krugman, 1970), (Maupas, 1976), (Tabor, 1982), (Bond, 1984).

Un progres real în domeniul transmiterii infecției B la animale l-a reprezentat recunoașterea existenței unor animale sălbatice care sînt natural infectate cu virusuri similare ca structură cu HBV.

Woodchuck hepatitis virus a fost primul virus descoperit la specii de subprimate (Marmota monax). Studiind Marmota monax în Laboratorul Penrose de pe lîngă grădina zoologică din Philadelphia, Snyder (1960) a constatat că acest animal decedează frecvent cu CHP, asociat cu hepatită, emițînd ulterior (1968) ipoteza intervenției unui agent viral în inducerea carcinomului.

În 1978, Summers identifică, la aceste animale, un HBV-like, ce conține HDNAP, DNA dublu catenar de 3200 perechi baze, similar cu cel al HBV.



Scanned with OKEN Scanner

Ground squirrel hepatitis virus a fost descoperit în 1980 de Marion la veverița Beechey.

În același an, Mason descrie al treilea reprezentant al familiei Hepadnaviridae, DHV la Anas domesticus.

Seeger (1984) a demonstrat că DNA-GSHV clonat este infecțios dacă se injectează direct în ficatul veveriţelor Beechey, inducînd apariția de antigen de suprafață și DNA-GSHV.

În urma infecției experimentale cu GSHV la Spermophilus beecheyi, Marmion (1983) a observat 3 modele de răspuns, foarte asemănătoare cu cele înregistrate la om: infecție autolimitată sau tranzitorie, infecție persistentă și infecție caracterizată prin prezența anticorpilor anti-GSHs și GSHc, anticorpi neasociați cu GSHsAg sau DNAP.

Rezultate asemănătoare cu WHV a obținut, pe marmotă, Milleman (1984), demonstrînd totodată că cei mai fideli markeri ai infecției sînt WHsAg și DNAP.

În ceea ce privește portajul natural de WHV autorul arată că 30% din animale poartă antigenul, 50% din ele posedînd și DNAP. Asocierea WHsAg cu anti-WHc a fost semnalată dar în procent mult mai mic decît la om.

Marmota monax a fost utilizată și ca model experimental în reproducerea infecției delta. În acest sens, Ponzetto (1984) a detectat antigenul delta în ser și ficat, respectiv a pus în evidență anti-HDV în serul marmotelor infectate cu material care a conținut antigen delta de origine umană.

Marmotele infectate cronic cu WHV au servit drept model pentru aprecierea acțiunii antivirale a unor preparate medicamentoase de tip Vidarabină sau Acyclovir (Hantz, 1984).

Urmărind modificările histopatologice din ficatul rațelor chinezești, Omata (1984) a găsit o gamă foarte largă de leziuni, inclusiv de hepatită cronică și ciroză; infecția cu DHV putînd fi astfel folosită ca model experimental în studii de patogeneză a infecției cu HBV.

Același autor (1985) a reușit să dezvolte o infecție persistentă la rațe japoneze de o zi, după inoculare cu seruri pozitive pentru DHV, provenite de la rațe chinezești purtătoare de virus. Infecția a fost reprodusă la aceste animale și cu ser uman HBsAg pozitiv.

Halpern (1983), Mason (1984) și Tagawa (1985) au adus dovezi privind replicarea DHV în pancreasul, splina, și epiteliul tubular renal de rață pekineză. Aceste observații indică posibilitatea ca unele infecții cu HBV să fie cauzate de răspunsul gazdei la replicarea virusului, în țesuturi extrahepatice.

Comparînd rezultatele serologice și histologice obținute la rațe chinezești cu infecție naturală, cu cele induse experimental la aceleași animale din SUA, Marion (1984) a găsit o bună corelare între viremia experimentală și incidența sau severitatea hepatitei, considerînd metoda infecției experimentale un bun model de studiu pentru infecția B la neprimate.

Nu se cunoaște dacă virusul rațelor chinezești este identic cu cel al rațelor Pekin din SUA, dar o anumită legătură între ele ar putea fi, deoarece rațele de China sînt strămoșii celor din SUA, ele fiind introduse în această țară în sec. al XIX-lea.

O serie de cercetări (Summers, 1982, 1984), (Kimber, 1984), folosind ca model DHV au reușit să clarifice unele aspecte ale replicării hepadnavirusurilor prin transcripție reversă RNA.



Scanned with OKEN Scanner

Recent, Tsiquaye (1985) a demonstrat transmiterea maternală a DHV. O rață pekineză cu portaj cronic de DHV indus, pe cale amniotică a transmis virusul descendenților. Infecția congenitală a fost dovedită de o intensă activitate DNAP și de vizualizarea la microscopul electronic a virusului în reticulul endoplasmatic și în citoplasma hepatocitelor.

Gamen (1984) consideră că aceste cercetări experimentale reprezintă, după descoperirea AgAu, una din cele mai importante realizări care va permite elucidarea unor aspecte etiopatogenetice, încă imperfect cunoscute, ale infecției B la om.

Aceste noi modele experimentale permit:

— Obținerea de culturi celulare derivate din țesut hepatic infectat;

— Dezvoltarea unor tehnici genetice în vederea studierii proprietăților biologice ale hepadnavirusurilor prin utilizarea DNA-HBV clonat;

— Studierea răspunsului față de infecția virală, respectiv față de terapia antivirală;

— Urmărirea și caracterizarea infecției delta.

În ultimii ani, au fost descoperite noi hepadnavirusuri, lista gazdelor deținătoare de aceste virusuri fiind în creștere.

Determinînd HDNAP la 163 seruri colectate de la animale sălbatice și păsări din Australia, Cossart (1984) a găsit la 11 din 64 canguri evidențe de pozitivitate pentru hepadnavirusuri, confirmarea fiind adusă de hibridarea DNA-HBV, determinări radioimune și electronomicroscopice.

La fel, Feitelson (1984) a izolat un virus de la veverițe de copaci (Sciuris cavolinsis), denumit TSHV, virus care s-a dovedit a avea structură și compoziție chimică, mai ales în polipeptide de suprafață, asemănătoare cu cea a componentelor analoage ale DHBsAg izolat de la rațe și cu cele ale HBsAg uman.

Un alt posibil membru al hepadnavirusurilor a fost izolat de Mehrotra (1985, 1986) de la „indian palm tree squirrel" (genul Fenumbulus), virusul fiind înrudit, morfologic și antigenic, cu HBV, inducînd la animale modificări histologice de HCP și HCA.

## 2.6. CULTIVAREA VIRUSULUI HEPATITEI B

Nu dispunem pînă în prezent de o tehnică și de rezultate sigure privind replicarea în serie a HBV pe culturi de celule, cu toate eforturile care au fost făcute în această direcție.

Primele rezultate, privind unele modificări apărute în culturi de celule infectate cu HBV, au fost semnalate, în IF, pe culturi în monostrat — culturi primare de celule hepatice umane (Brighton, 1971), (Zuckerman, 1972, 1973), (Smith, 1972), (Noyes, 1973).

Panouse-Perrin (1973) evidențiază prin microscopie electronică în lichidul culturilor diploide hepatice cît și în supernatantul acestora, după inoculare cu HBV, particule icosaedrice de 20 nm, cu 92 capsomere. După mai multe pasaje, apar formațiuni icosaedrice goale cu diametrul de aproximativ 20 nm., precum și particule dense de 25—27 nm, similare dar nu identice cu particulele Dane. După 14 pasaje succesive s-au



Scanned with OKEN Scanner

înregistrat degenerări de celule și apariția de particule morfologic asemănătoare cu cele trei entități ale HBsAg.

Încercări de cultivare a HBV pe culturi de celule au fost efectuate și în țara noastră. Astfel, Laszlo (1970) consideră că tulpinile de virus izolate de la cazuri cu hepatită B pe linia celulară $Detroit_6$ (VA) induc modificări celulare asemănătoare cu cele produse de AgAu, iar prin imunoprecipitare cu seruri specifice s-a putut demonstra identitatea serologică a tulpinilor cultivate cu AgAu. Efectele citopatice apărînd numai în prezența unui adenovirus, autorii consideră HBV un virus defectiv care are nevoie, pentru multiplicare, de un virus „helper".

Rosin și Cajal (1981) au arătat că inoculările repetate de seruri AgHBs pozitive pe culturi $Hep_2$ și HeLa sau pe culturi diploide umane, duc la apariția tardivă (15—53 de săptămîni) a unor modificări celulare, fiind posibilă evidențierea, în RIA, a HBsAg în celule. Autorii consideră aceste tipuri de culturi necorespunzătoare pentru studiul biologiei HBV.

Menținerea caracterelor morfologice și a capacității funcționale a celulelor în fragmente de organe, a sugerat ideea că acestea ar putea oferi un mai bun sistem de cultivare pentru virusuri, deoarece *culturile de organe* reproduc majoritatea condițiilor țesutului *in vitro*.

S-au efectuat în acest sens încercări de cultivare a HBV în fragmente de ficat embrionar uman (Zuckerman, 1972), (Shikata, 1973), ficat de maimuță Rhesus (London, 1972), (Baines, 1973), (Zuckerman, 1975), sau în fragmente de ganglioni limfatici (Jenson, 1970), evidențiindu-se creșterea titrului HBsAg și prezența în lichidul de cultură a particulelor de 42 și 22 nm, fără însă să se poată obține pasaje succesive.

Incidența ridicată a proceselor neoplazice și mai ales anumite caracteristici ale distribuției acestora în diverse areale geografice a condus la ideea unei posibile relații între un agent infecțios și dezvoltarea proceselor neoplazice, ipoteză confirmată în Mozambic (Robertson, 1972). Cîțiva ani mai tîrziu a fost descrisă prima linie celulară de CHP (Primary Liver Cancer), obținută din materialul bioptic al unui mozambican, linie celulară care a servit pentru stabilirea *in vitro* a asociației dintre un agent viral și inducerea proceselor neoplazice, a relației dintre cancerul hepatic și portajul cronic de HBsAg (Macnab, 1976), (Alexander, 1978). Cercetările fiind intreprinse de Poliomyelitis Research Foundation, cultura a fost denumită $PLC(PRF)_5$.

Inoculînd aceste linii cu ser HBsAg pozitiv, Macnab (1976) a constatat în lichidul de cultură, la dozaj radioimun, creșterea în timp a titrului de HBsAg, iar în microscopie electronică, s-a evidențiat prezența unor particule sferice de 16—24 nm.

Antigenic, fizic și morfologic, HBsAg derivat din aceste celule este similar cu cel obținut din serul uman. S-a demonstrat că genomul celulei gazdă conține 3—6 còpii ale DNA viral (Marion, 1980).

Asemenea rezultate au incitat semnificativ cercetările privind caracteristicile liniei celulare $PLC\ (PRF)_5$, precum și a antigenului pe care îl induce.

Conform cercetărilor lui Alexander (1978), în asemenea linii celulare apar particule de HBsAg de 22 nm, aparținînd subtipului *ad*, fără a fi evidențiată însă prezența HBcAg, a HBeAg, respectiv a particulelor virale intacte.

Date similare rezultă și din cercetările lui Edman (1980), Daemer (1980), Gerber (1981), Koshy (1983), care remarcă că, în aceste linii celulare, nu are loc sinteza de virioni completi. Acest fapt a fost dovedit



Scanned with OKEN Scanner

și experimental pe cimpanzei care nu au reprodus boala după inocularea intravenoasă a lichidului de cultură sau a suspensiei celulare, obținută prin îngheț-dezgheț succesiv (Tabor, 1981).

Studiind la microscopul electronic structura morfologică a HBsAg produs pe linia celulară PLC(PRF)$_5$, Shibayama (1984) găsește, în supernatantul culturii, agregate de particule de 22 nm, precum și agregate tubulare, în extractele celulare. Structuri tubulare de 18—22 nm au fost remarcate și în cisternele reticulului endoplasmatic la 2—5% din celule. Aceste structuri tubulare sînt asemănătoare cu cele observate în hepatocitele purtătorilor cronici de virus.

Linia celulară neoplazică PLC(PRF)$_5$ eliberează proteine serice de tipul $\alpha_1$ antitripsinei, transferinei, $\alpha_2$ macroglobulinei, ceruloplasminei, complementului și sintetizează antigene oncofetale: $\alpha$ fetoproteină, antigenul carcinoembrionic sau enzime de tip fetal ca $\gamma$ glutamiltransferază (Daemer, 1980), (Gerber, 1981). Această linie celulară nu produce albumină (Dodd, 1978), (Gerber, 1981).

În privința compoziției în polipeptide, Marion (1979) a identificat în HBsAg, secretat de celulele neoplazice, aceleași polipeptide majore ca și în HBsAg din serul uman.

Injectarea subcutană de linii celulare derivate din CHP la șoareci atimici a indus formarea unor tumori care morfologic seamănă cu CHP uman și exprimă HBsAg (Desmyter, 1978), eliminînd în circulație $\alpha$ fetoproteină, nu însă și HBeAg.

Un real progres în replicarea HBV, cu importante repercusiuni practice, l-au avut studiile de hibridare. Inserarea DNA-ului izolat din HBV în celule prokariotice (E. coli) sau în celule eukariotice (HeLa, Saccharomyces cerevisiae) a permis clonarea și izolarea de celule, care poartă plasmidul hibrid, capabil să sintetizeze HBsAg (Burell, 1979), (Mackay, 1983), (Burnett, 1984), McAleer, 1984), (Dienstag, 1984).

Antigenul de suprafață a HBV a fost de asemenea sintetizat în celule timidinkinaze negative de șoareci, cotransfectate cu gene timidinkinaze ale virusului herpex simplex și cu un dimer al genomului HBV (Dubois, 1980), (Houssais, 1984). Nivelul antigenului de suprafață în acest sistem a fost de 500—800 ng/$10^6$ celule, în decurs de 24 ore.

Genomul viral (DNA-HBV) a fost detectat în formă integrată în culturi celulare derivate din hepatom uman, atît în țesutul neoplazic cît și în țesutul din care a derivat procesul neoplazic (Shafritz, 1981), (Bréchot, 1982) și în țesut hepatic, provenit de la pacienți cu hepatită acută și cronică.

Cercetări de acest gen au fost extinse și la Marmota monax, fiind descris DNA-WHV integrat în hepatomul animalelor sau DNA asociat unor cantități mari de genoame libere WHV (Summers, 1981), (Ogston, 1982).

Mitamura (1982) confirmă prezența, în carcinomul hepatic al Marmotei monax, a unui DNA covalent închis, acid nucleic implicat în ciclul replicativ al celor două virusuri înrudite filogenetic, HBV și WHV și care induc la gazdele receptive BCF sau CHP.

Mai recent, Unoura (1985) a obținut din carcinomul hepatic al marmotei o linie celulară de tip epitelial care are activitate ornitin- și tirozinaminotransferază, produce albumină, are un DNA integrat și a putut fi transplantată în serie la șoareci atimici. Autorul consideră că această linie celulară este un excelent model de studiu *in vitro* a CHP uman indus de HBV.



Scanned with OKEN Scanner

# 3. PROCESUL EPIDEMIOLOGIC AL INFECȚIILOR PRODUSE DE VIRUSUL HEPATITEI B

În geneza unui proces epidemiologic, acționează concomitent, prin mecanisme de cumulare sau sinergism, factori determinanți: izvorul epidemogen, căile de transmitere și populația receptivă, la care se mai adaugă acțiunea favorizantă sau de frînare a factorilor naturali (cosmo-meteoro-climato-geografici) și a factorilor economico-sociali (contactul interuman strîns, condiții de coabitare aglomerată, deficiențe de sanitație dependente de nivelul economico-social și cultural scăzut).

Procesul epidemiologic al infecțiilor cauzate de HBV este foarte complex, complexitatea determinată mai ales de impresionanta mărime a rezervorului de infecție și de numeroasele posibilități de diseminare a virusului.

## 3.1. IZVORUL EPIDEMOGEN

În afara bolnavului acut, izvorul epidemogen mai este reprezentat de convalescenți, de o parte a pacienților cu BCF, precum și de purtătorii cronici sau asimptomatici de virus.

### 3.1.1. OMUL BOLNAV CA SURSĂ DE CONTAGIUNE

Bolnavul acut este contagios încă în perioada de incubație, HBsAg putînd fi decelat în ser înaintea creșterii transaminazelor serice și a instalării fenomenelor clinice. Dispariția lui din sînge se face treptat, 50% dintre bolnavii acuți mai prezintă, la 21 de zile de la debut, antigenemie HBs, după aproximativ 7 săptămîni, incidența lui scade la 10% (Prince, 1970).

Antigenemia HBs poate să persiste și în convalescență, existînd la unii indivizi un decalaj de luni sau ani de zile între momentul vindecării clinice și al debarasării organismului de HBsAg.

Deși sîngele și derivatele sale reprezintă principalele suporturi materiale ale transmiterii HBV, cercetări bazate pe tehnici sensibile de decelare a HBsAg au relevat că practic orice fluid din organism, secreție sau excreție pot conține și vehicula antigenul. Astfel, antigenul a fost evidențiat în salivă, bilă, urină, secreții naso-faringiene, lapte matern,



Scanned with OKEN Scanner

lichid gingival, spermă, sînge menstrual, lacrimi, lichid cefalorahidian etc.

Prima semnalare a HBsAg în salivă a fost făcută de Bose (1971), ulterior, incidențe, de pînă la 80%, fiind menționate de Tanno (1973), Heathcote (1974), Villarejos (1974), Feinman (1975). Din totalul de 60 persoane cu antigenemia HBs, Sabău (1976) a pus în evidență, prin metode radioimune, HBsAg în salivă, la 7,6% din cazuri, rezultatele fiind similare cu cele ale lui Marcolongo (1973), Shirachi (1973), Vittal (1974) și Vîță (1975).

Variațiile incidenței antigenului în salivă trebuie puse pe seama metodelor de determinare, a modalităților de concentrare a salivei sau a momentului ales pentru recoltare, care poate coincide cu o slabă eliminare salivară, existînd mari fluctuații ale nivelului salivar al HBsAg (Villarejos, 1974).

Este de notat faptul că HBsAg se găsește în procente mai mari în lichidul gingival decît în probele de salivă. Aceasta sugerează că antigenul este concentrat în fluidul cravicular, derivat direct din sînge, care izvorește la joncțiunea dintre rădăcina dintelui și capilarele spațiului alveolo-dentar, lichid cu o mare densitate în lipoproteine (Petersen, 1976), (Brancroft, 1977). Se consideră deci că HBV nu provine din glandele salivare, în salivă el poate fi decelat numai după amestecarea lichidului cravicular cu saliva totală, motiv pentru care concentrația în salivă este mai mică (Francis, 1981).

Sînt evidențe serologice de eliminare a HBsAg și prin secrețiile naso-faringiene (Villarejos, 1974).

Existența unui număr important de tampoane gingivale și a unor secrații naso-faringiene pozitive pentru HBsAg ridică problema că, secreția orală, în absența decelării sîngelui ocult să fie implicată în transmiterea HBV. Acest lucru este facilitat de condiții de sanitație necorespunzătoare în locuințe supraaglomerate (Duca, 1981).

Datele referitoare la prezența HBsAg în bilă sînt contradictorii. Inițial Akdamar (1971, 1974), examinînd bila și sucul gastric al pacienților cu antigenemie HBs, a detectat, prin CEF, antigenul, în 25% din cazuri, în bila vezicală; absența lui în bila duodenală fiind pusă în legătură cu eventuala existență a unui inhibitor al antigenului la acest nivel (Piazza, 1973).

Existența acestei substanțe cu acțiune inhibitorie asupra HBsAg a fost confirmată de Maynard (1977).

Discuțiile privind caracterul permisiv pentru multiplicarea HBV al altor țesuturi decît ficatul, inclusiv pancreasul, au fost reluate în anii din urmă. Testînd paralel sucul pancreatic și bila, ambele pure, obținute prin canularea endoscopică retrogradă a canalelor respective, Hoefs (1980) a găsit HBsAg în 8 din 15 sucuri pancreatice și în 3 din 7 probe de bilă recoltate de la bolnavi cu hepatită acută B și în 3 din 10, respectiv 2 din 5 probe, de la bolnavi cu infecții cronice. Deoarece sucul pancreatic are acțiune inhibitorie asupra detectării HBsAg, autorul sugerează că ar exista o excreție virală masivă la acest nivel. În schimb, Shorey (1980) consideră neverosimilă producerea virusului în pancreas pe baza următoarelor argumente: HBsAg este găsit în multe din secrețiile și excrețiile organismului; HBsAg poate fi detectat în multe țesuturi, în legătură cu structurile vasculare; nici în pancreas, nici în celelalte țesuturi extrahepatice nu a putut fi detectat însă în asociere cu HBcAg, ceea ce exclude producerea locală a virusului. Shimoda (1981) a reușit să evidențieze prezența concomitentă a antigenelor HBs și HBc



Scanned with OKEN Scanner

în celulele pancreatice acinare în 18, respectiv 6 cazuri din cele 30 studiate.

Infecția experimentală cu DHV la rațe chinezești a demonstrat (Mason, 1984), prin hibridare moleculară, că numărul DNA-HBV este mare în pancreas, mai mare decît în alte organe, ceea ce ar sugera totuși că replicarea virusului ar putea avea loc și în pancreas.

Aproape concomitent, Bréchot (1984) a demonstrat prezența secvențelor de DNA-HBV integrate în celulele pancreatice la două cadavre ale unor persoane cu infecție recentă, respectiv cronică, cu HBV.

După concentrarea probelor de urină, recoltate de la cazuri cu antigenemie HBs acută Apostolov (1971) a reușit să dovedească prezența HBsAg.

Heathcote (1973) găsește o eliminare mai intensă în luna a doua a bolii, din 26 de pacienți examinați, la 18 antigenul a fost prezent în urină cel puțin o dată, în decurs de 6 luni.

Investigații de acest gen, cu rezultate pozitive, au mai fost întreprinse de Vittal (1974), Villarejos (1974), Ivan (1978).

Cercetînd saliva și urina provenită de la purtători asimptomatici de virus și de la bolnavi cu diferite forme de hepatită, Sung (1983) găsește HBsAg în 50% din salivele purtătorilor sănătoși, în 20% la cei cu hepatită acută, în 40% la cei cu hepatită cronică, în 26%, în ciroze și în 59%, în CHP. Deși prezent, HBsAg a fost detectat în proporții reduse în urină.

Burducea (1983) constată un paralelism între antigenemia HBs a pacienților acuți și eliminarea antigenului prin salivă și urină, nivelul concentrației de HBsAg din aceste produse fiind mai scăzut decît cel din ser.

Din 23 de probe de salivă, urină și lichid seminal, provenite de la pacienți cu BCF, Karayiannis (1985) remarcă prezența genomului viral în 55% din probele de urină, în 62% în cele de lichid seminal și în 88%, în cele de salivă.

La fel Powell (1985) găsește prezent DNA-HBV în saliva recoltată de la membrii unor familii cu evidențe de infecție HBV, la care contaminarea perinatală sau sexuală a fost exclusă, considerînd că diseminarea infecției s-a produs prin intermediul salivei, pe căi parenterale minore sau inaparente.

Aceste date subliniază importanța salivei și a lichidului seminal ca suporturi materiale ale transmiterii HBV, în schimb urina nu este considerată un vehicul major al transmiterii din cauza faptului că genomul viral a fost găsit cu o frecvență scăzută și la un titru foarte mic (Bisceglia, 1985), (Karayiannis, 1985).

Antigenul HBs a fost detectat în lichid ascitic și exudat pleural la pacienți cu BCF (Krtek, 1984), iar Odehala (1981) demonstrează posibilitatea de trecere a acestuia în lichidul cefalorahidian.

Ipoteza intervenției materiilor fecale în transmiterea HBV a fost formulată pe baza detectării HBsAg (40—63,6%) în materiile fecale ale persoanelor cu antigenemie HBs (Tripatzis, 1972), (Grob, 1972).

Din contră, o serie de alți autori (Piazza, 1973), (Villarejos, 1974) nu admit existența virucopriei.

Hoofnagle (1974) a remarcat că omogenatele de materii fecale sau de mucoasă intestinală, incubate în prezența HBsAg, nu permit detectarea ulterioară a antigenului, observație care a dus la ideea că antigenul este inactivat de un agent secretat de intestin.



Scanned with OKEN Scanner

Se consideră deci, că lipsa de contagiozitate a HBV pe cale orală, în cazul în care tractul digestiv nu prezintă soluții de continuitate prin care virsul să ajungă din sînge, s-ar datora intervenției unui factor inhibitor intestinal.

Prezența HBsAg în spermă, secrețiile vaginale, sîngele mestrual a ridicat problema transmiterii sexuale a virusului. Această modalitate de contagiune a fost argumentată și de cercetări care au demonstrat apariția infecției manifeste (15—27%) la partenerii conjugali, de studii care demonstrează corelarea markerilor HBV cu infecții veneriene sau de prezența acestora la homosexuali și prostituate (Mazzur, 1973), (Boxall, 1974, 1975), (Darani, 1974), (Heathcote, 1974), (Villarejos, 1974).

Cercetări recente (Hadchouel, 1984, 1985), (Karayiannis, 1985) au reușit să evidențieze în spermă și lichidul seminal genomul viral integrat sau liber, menționînd importanța acestor secreții ca vectori în transmiterea sexuală.

În afara bolnavului acut icteric sau anicteric, rezervorul de virus mai poate fi reprezentat de convalescenți, de cei cu infecții persistente, inclusiv de o bună parte dintre bolnavii cu BCF.

Incidențele ridicate ale HBsAg la dozaj radioimun, de pînă la 80%, în HCP și HCA, respectiv de 70%, în ciroză, dublate de rate ridicate ale HBeAg (90—100% și 87—100%) sînt dovezi pentru a considera bolnavii cu BCF un izvor epidemogen important.

Cercetările de hibridare cu DNA-HBV clonat, efectuate de Matsuyama (1985) la pacienți cu BCF, au demonstrat prezența în ser a secvențelor DNA-HBV în 34,5% din pacienții negativi pentru sistemul „e". Aceasta sugerează, mai ales pentru HCA și ciroză, că aprecierea prezenței virusului circulant nu este întotdeauna posibilă prin detectarea sistemul „e" și implicit că mulți pacienți cu BCF, HBeAg negativi sînt contagioși.

### 3.1.2. PURTĂTORII DE HBsAg, SURSE DE INFECȚIE

Rolul dominant, ca rezervor de infecție cu HBV, îl au purtătorii de virus.

La majoritatea cazurilor, episodul inițial acut de hepatită B se manifestă ca boală și infecție cu evoluție autolimitată, terminată în curs de cîteva luni, cu vindecarea clinică și virologică.

Într-un procent relativ mic (de aproximativ 7—10%), al celor la care episodul de hepatită B acută poate fi recunoscut, infecția devine autoperpetuată. Această infecție persistentă poate fi asociată cu cronicizarea procesului patologic hepatitic — hepatită cronică B cu manifestare și potențial de evolutivitate variate — sau se manifestă ca portaj asimptomatic (Iber, 1982).

Cronicizarea infecției se instalează cu frecvență deosebit de mare ca urmare a formelor subclinice sau la persoane cu diferite deficiențe imunologice.

Din datele acumulate în ultimii ani se conturează în istoria naturală a infecției cronice cu HBV două faze: faza replicativă și faza nereplicativă (Bréchot, 1981, 1982), (Hadchouel, 1983), (Sherlock, 1983, 1984), (Schalm, 1983), (Hadziyannis, 1983), (Chu, 1985), (Poralla, 1986).



Scanned with OKEN Scanner

Faza replicativă a infecției, uneori cu o durată de ani de zile, este caracterizată prin prezența markerilor multiplicării virale active: DNA viral liber în citoplasma hepatocitelor; secvențe DNA-HBV în ser; prezența în ser a HBsAg, HBeAg și HDNAP, natural, infectivitatea în această fază este mare.

În faza nereplicativă, DNA-HBV se găsește exclusiv integrat în genomul celular; lipsesc din ser secvențele DNA, activitatea HDNAP, HBeAg, avînd loc seroconversia cu apariția de anti-HBe. În această fază, singurul marker care dovedește infecția în curs este HBs-Ag. Infectivitatea serului în această fază este minimă.

Deși anti-HBe sînt indicatori ai unei infectivități scăzute, prezența lor nu exclude în întregime producerea de vironi complet. Lieberman (1983) și Chu (1985) constată că 50—63,6% din purtătorii de anti-HBe dețin DNA-HBV, însă la un titru relativ mic în comparație cu cei care dețineau HBeAg. În același scop, pentru a dovedi infectivitatea potențială a purtătorilor de anti-HBe, Feinman (1984) a studiat prezența și nivelul DNA-HBV la 22 persoane cu acest status și cu funcții hepatice normale. Zece din 22 seruri (45,4%) au conținut DNA-HBV, 13,6% din seruri avînd un nivel de infectivitate comparabil cu cel al unui ser diluat deținător de HBsAg, care a fost capabil să inducă infecția la cimpanzei. Rezultate similare înregistrează și Ditzhuijsen (1985, 1986). Un studiu similar a fost întreprins de Bonino (1984) pe 100 de deținători de anti-HBe (fără evidențe de contaminare delta), urmărirea fiind extinsă între 3—10 ani. Au fost identificate două mari grupe: prima (17%) cu DNA-HBV în ser și cu fenomene de afectare hepatică — 5 cazuri cu HCA și ciroză, 10 cazuri cu HCA, 2 cu HPC și 3 cu ciroză — toți acești pacienți avînd HBcAg intrahepatic; a doua grupă nu a prezentat nici DNA-HBV și nici HBcAg intrahepatic; leziunile histologice fiind minore sau absente.

Corelînd nivelele DNA-HBV cu modificările hepatice, Chu (1985) demonstrează existența semnelor de HCA în 76% din pacienții cu un nivel redus de DNA-HBV seric. Aceste observații au condus la ipoteza că leziunile hepatice apar în perioada de clearance a hepatocitelor în care s-a replicat virusul și deci că HBV nu ar avea un efect citopatic direct. După părerea autorului, în istoria naturală a infecției cronice cu HBV ar exista trei faze: faza replicativă intensă, în care HBsAg este prezent în ser, histologic apar modificări hepatice minore; faza de replicare minimă (immune clearance), cu prezența serică a HBeAg sau a anti-HBe și cu semne histologice marcate de HCA; faza nereplicativă în care sînt prezenți în ser anti-HBe, lipsind modificările hepatice.

Tur-Kaspa (1984) și Matsuyama (1985) mai subliniază că DNA-HBV poate fi prezent în ser în variate stadii ale infecției cu HBV, chiar în absența HBeAg. Imposibilitatea de a detecta HBeAg la unii pacienți nu reflectă în mod necesar un nivel scăzut de particule virale și implicit lipsa de infectivitate a serului respectiv (Hadziyannis, 1983).

La fel, cercetările de hibridare moleculară efectuate mai recent (Bréchot, 1985) au reușit să demonstreze existența unui număr important de persoane cu afecțiuni cronice HBeAg negative, dar care au prezent în ficat sau ser DNA-HBV. Aceste fapte sugerează că multiplicarea virală poate să aibă loc în absența markerilor serologici convenționali ai HBV și că o reală apreciere a infectivității purtătorilor de virus se poate face prin detectarea DNA-HBV.



Scanned with OKEN Scanner

Faza nereplicativă poate fi perturbată de unele reactivări spontane sau induse medicamentos, recrudescența activității hepatice cronice fiind demonstrată prin reapariția în ser a markerilor replicării virale active (Liaw, 1983), (Hoofnagle, 1983), (Davis, 1984), (Murashima, 1984).

Cercetări epidemiologice și serologice efectuate în întreaga lume au relevat existența a peste 200 de milioane de purtători de HBsAg, cifră care dă o imagine clară a imensului rezervor de virus oferit de această categorie de populație, rezervor de multe ori necunoscut.

S-a remarcat o largă variație a prevalenței portajului cronic de virus.

Pentru țările din vestul Europei, SUA, Canada, Australia portajul este sub 1%; în America de Sud și Europa de Sud-Est de 1—3%; pentru țările din nordul Africii, de 3—5%, în timp ce pentru Africa subsahariană și Asia de Sud-Est, incidența este de 10—15% sau chiar mai mare.

Rata totală de infecție, determinată de suma markerilor serologici ai HBV (HBsAg, anti-HBc și anti-HBs) variază între 5—70%, ridicîndu-se în unele areale peste această cifră (Szmuness, 1978), (Barker, 1983), (Lingao, 1986).

O mare proporție a infecțiilor induse de HBV se produc în copilărie, se autoîntrețin, determinînd o rată totală de infecție care atinge 70% în Oceania sau zona Caraibilor, de 20—50%, în regiuni cu prevalență intermediară a portajului cronic, în timp ce în unele părți ale Europei și Americii de Nord, aceasta este de 5—10%.

Variații ale antigenemiei cronice au fost înregistrate și la noi în țară, pînă la 3% la donatori (Popovici, 1970), (Buligescu, 1971), (Lucian, 1971), (Pop, 1973), (Demeter, 1975), (Gazibar, 1983), (Dincă, 1985), (Roventa, 1985) și în medie de 7%, la persoane sănătoase neselectate (Milcov, 1972), (Zavate, 1973), (Babeș, 1974), (Sabău, 1976), (Tocan, 1976), (Steiner, 1978).

Investigarea incidenței HBsAg în unele areale din țara noastră de către Steiner (1978) a relevat o incidență medie de 4,65%, cu următoarele variații: la donatori de 1,5%, la populația sănătoasă adultă, de 3,63%, iar la copii, de 6,32%. Autorul subliniază că portajul de HBsAg prezintă variații în funcție de areal și că incidența antigenemiei este în creștere, fapt atestat și de Pavel (1981) care, pe o perioadă de 7 ani, înregistrează o creștere a portajului de la 2 la 3%. O asemenea tendință de creștere a portajului a mai fost semnalată și de Serafimovici (1981), de la 3,8% în 1975 la 5,29% în 1978.

Pe areale de proveniență, incidența HBsAg, urmărită de Steiner (1978), a variat între 0,64% și 10,8%, fiind în general mai mare în partea estică a țării.

Pentru zona Transilvaniei, pe o perioadă de cîțiva ani și o cazuistică de 20.915 persoane aparent sănătoase, Jebeleanu (1982) găsește evidențe pozitive, pentru HBsAg, de 2,77%, Serafimovici (1981), pe un lot de 88.463 donatori onorifici, din sudul Moldovei, evidențiază un portaj de antigen de 4,89%.

Examinînd 44.600 donatori și 7500 persoane sănătoase neselectate din zona Tîrgu Mureș, Sabău (1977) găsește HBsAg în 2,1% la donatori și în 4% la sănătoși, testarea fiind făcută în CEF.

Prin folosirea unor tehnici cu grad de sensibilitate mai mare s-au putut constata incidențe HBsAg mai mari, de 8% după Babeș (1977), de 10—13%, după Zavate (1979), de 11%, după Sabău (1983).



Scanned with OKEN Scanner

Spre deosebire de populația aparent sănătoasă neselectată, la care incidența HBsAg este mai mare, la donatori, din cauza preselecției, portajul de virus este mai redus.

Rata de detectare a HBsAg la donatori depinde de o serie de factori: prevalența în timp a portajului, frecvența donării, infecții suprapuse, mai ales cu HDV, structura socio-demografică a donatorilor, zona de proveniență a donatorilor, numărul donatorilor voluntari la care portajul cronic este inferior celui detectat la donatorii de profesie (Barbara, 1981), (Dodd, 1982), (Howell, 1983).

Deși în ultimul timp, după introducerea de rutină a testelor sensibile de decelare a HBsAg, incidența acestui marker la donatori este în descreștere (Dodd, 1982) de la 2,61‰, la prima donare, la 0,88‰ la a doua donare, nu se indică o relaxare în testarea donatorilor, ci se preconizează, în continuare, îmbunătățirea metodelor de investigație serologică și extinderea lor și la alți markeri ai HBV sau alte virusuri hepatotrope.

Variațiile antigenemiei HBs cronice sînt determinate de o gamă largă de factori de risc care țin de gazdă și de mediul înconjurător, factori clasificați în 3 grupe (Szmuness, 1978), (Barker, 1983), (Beasley, 1984):

— Cei care ar putea influența expunerea la HBV, cum sînt transfuziile sanguine, tratamente medicale sau manopere de diagnostic efectuate cu instrumentar contaminat, starea economico-socială, contactul sexual cu persoane infectate, contactul familial, profesiunea medicală;

— Factori care intervin în menținerea antigenemiei: deficiențe imunitare, vîrsta la care s-a produs infecția, sexul, factori etnici și genetici;

— Factori care influențează atît expunerea cît și persistența antigenemiei: transmiterea perinatală, dializa și spitalizarea cronică.

Factorii legați de gazdă sînt cei care influențează mai ales persistența infecției.

În condiții similare de expunere la HBV, se constată o tendință mărită de inducere a portajului la *sexul masculin.*

Cercetările lui Szmuness (1973, 1975, 1978) și ale lui Feinman (1975) au indicat o frecvență a portajului cronic de 2—3 ori mai mare la bărbați decît la femei.

Un exces semnificativ al portajului HBs la bărbați a fost semnalat și la noi de Ricman (1972), Sabău (1977, 1981), Babeș (1978, 1980), Nicolaescu (1978), Steiner (1978), Jebeleanu (1982).

Frecvența mai ridicată a HBsAg la tineri de sex masculin este provocată de doi factori: expunerea mai frecventă la virus atît prin contaminări percutane cît și nepercutane și existența unor particularități ale reacțiilor imune; pînă la 35 de ani existînd o toleranță mai mare a HBsAg în organism pentru bărbați (Nicolaescu, 1978).

La aceste cauze Szmuness (1978) mai adaugă utilizarea parenterală a drogurilor și homosexualitatea.

*Vîrsta* la care are loc infecția poate interveni, de asemenea, în inducerea portajului, acesta apărînd mai frecvent (pînă la 85%), cînd infecția s-a transmis perinatal (Stevens, 1975), (Beasley, 1977).

Această modalitate de infecție este considerată unul dintre factorii majori responsabili de frecvența ridicată a infecției cronice.

Studiile întreprinse de Szmuness (1975, 1979) în Africa au arătat că 11% din copiii sub 1 an sînt purtători. După datele lui Pasquini



Scanned with OKEN Scanner

(1982), 18,8% din copiii sub 1 an din Italia au evidențe ale infecției cu HBV, comparativ cu 6,7% peste această vîrstă.

Urmărind markerii HBV la 1354 subiecți sănătoși, Sung (1982) remarcă o antigenemie HBs maximă între 2—4 ani (36%), în timp ce anti-HBc și anti-HBs au ratele cele mai ridicate (90 respectiv 80%) peste 40 de ani.

Aceste rezultate confirmă datele relevate de Sobeslavsky (1978).

Rata cumulativă a infecției cu HBV crește cu vîrsta, deși sînt evidente două modele de prevalență a HBsAg. În zone în care infecția cu HBV este mică, incidența maximă a portajului cronic este la adulții tineri, în timp ce în zone de mare endemicitate a infecției, maximul incidenței antigenemiei cronice este la copii.

Distribuția pe grupe de vîrstă a prezenței HBsAg la un lot de 50.000 persoane sănătoase, urmărite de Nicolaescu (1978), a indicat o incidență maximă la tineri și una minimă la vîrstnici. O rată de două ori mai mare a antigenemiei HBs a fost găsită de Serafimovici (1981) la grupele de vîrstă 21—25 de ani, față de cei peste 30 de ani.

La o valoare globală a purtătorilor sistemului HBs de 3,01%, Jebeleanu (1982) găsește o incidență maximă (6,59%) la preșcolari. Incidența ridicată la vîrsta 0—6 ani semnifică faptul că portajul este preponderent realizat sub vîrsta de 6 ani, coabitarea intrafamilială, din colectivități, cît și susceptibilitatea crescută la această vîrstă putînd contribui substanțial la inducerea ei.

*Deficitul reactivității imunologice* predispune la o infecție persistentă.

Blumberg (1967) a făcut prima asociere nosologică a sindromului Down cu prezența HBsAg, indicînd o incidență a acestuia de 29,8%. Această incidență înaltă a fost confirmată imediat de Sutnick (1968), care a mai relevat faptul că antigenemia HBs cronică este mai mare la copii cu sindrom Down internați în instituții mari față de cei neinternați sau spitalizați în unități mai mici (27% comparativ cu 3%).

Rezultate similare au comunicat Szmuness (1970, 1971) și Hollinger (1972), care menționează că 30—40% din copiii cu sindrom Down spitalizați poartă HBsAg, comparativ cu alți retardați mintal, la care antigenul a fost prezent în 5—15%.

Aproximativ 1/3 din retardații mintal noi admiși în unități închise răspund la infecția cu HBV fie prin antigenemie HBs tranzitorie, fie prin apariție de anti-HBs și anti-HBc (Szmuness, 1972).

Mai recent, Perrillo (1986) a arătat că 80% din pacienții internați în unități de retardați mintal și aproximativ 16% din personalul de deservire a acestor unități au avut evidențe de infecție traduse prin prezența markerilor serici ai HBV.

Perry (1975) și Chaudhary (1977) arată că portajul cronic de virus este mai mare la copiii care au fost internați sub vîrsta de 5 ani în timp ce prevalența anti-HBs, ca marker al unei infecții anterioare cu HBV, crește cu vîrsta, de la 26%, sub vîrsta de 5 ani, la 53%, peste 15 ani.

Un aspect asemănător a fost remarcat și în orfelinate, unde ratele de contaminare cu HBV pot atinge 72%, de 8—9 ori mai mari decît la grupa de control (Schgal, 1983) și depășind 84% pentru instituționalizații peste 3 ani.

Deficiențele imunitare la copii instituționalizați pestru afecțiuni mintale și care se manifestă prin apariția unei toleranțe a organismului față de HBsAg duc la antigenemie HBs de lungă durată, mecanismul intim



Scanned with OKEN Scanner

prin care se realizează această toleranță putînd fi celular și/sau umoral (Szmuness, 1970, 1971), (Sutnick, 1972).

Din cercetările lui Szmuness (1981) rezultă că în sindromul Down, portajul cronic HBs este însoțit de o incidență a HBeAg de 40%. Acest fapt explică și infecțiozitatea purtătorilor și implicit posibilitatea mărită de infecție în aceste unități. Capacitatea redusă de însușire a normelor elementare de igienă în cazul retardaților mintal, aglomerația, tratamente parenterale de lungă durată oferă posibilități sporite de contaminare, nivelul portajului cronic fiind proporțional cu durata spitalizării (Barbu, 1977), (Zavate, 1979), (Anghelescu, 1985).

Investigațiile efectuate într-un focar de hepatită B dintr-o colectivitate de neuropsihici de către Anghelescu (1977) au evidențiat o incidență de 13,8% a HBsAg la bolnavi și de 1,5% la personalul sanitar. Răspîndirea infecției a fost mai mare la sexul masculin (65,2%). Anchetele epidemiologice au arătat că 6,5% dintre neuropsihici au avut hepatită în ultimii ani, 29% dintre ei rămînînd purtători cronici.

Alte contribuții românești la cunoașterea transmisibilității în colectivități de copii a HBV au fost aduse de Kasza (1974), Ivan (1975), Angheluță (1976), Onesciuc (1977), Buzdugan (1979), Miron (1979).

Aprecierea ratei de persistență și de intensitate a portajului care pot condiționa infecțiozitatea și viteza de diseminare a HBsAg în masa persoanelor receptive face posibilă estimarea potențialului epidemogen al HBV în colectivități de copii.

Toate acestea sînt necesare, așa cum afirmă Buzdugan (1979), pentru orientarea conduitei epidemiologice în unități de copii.

Un portaj relativ mare (2,2% în RIA), comparativ cu cel înregistrat la populație, în general (0,5%) a fost observat de Kaufman (1983) la deținuți, portaj în inducerea căruia, în afara instituționalizării, au mai contribuit mediul social scăzut din care au provenit deținuții și faptul că mulți dintre ei erau tarați sau narcomani.

A fost remarcată apariția antigenemiei cronice HBs în conexiune cu deficitul imunitar din leucemii, lepră, boala Hodgkin, talasemie, hemofilie (Blumberg, 1970), (Sutnick, 1971, 1973), (London, 1972), (Chiron, 1979), (Papaevangelou, 1980), (Schiller, 1983).

*Predispoziția genetică* pentru apariția infecției cronice a fost sugerată de agregările familiale ale infecției cu HBV.

Existența purtătorilor sănătoși de HBsAg în rîndurile contacților familiali a fost semnalată de Blumberg (1967) și confirmată ulterior și de alți autori (Szmuness, 1973, 1978), 25% dintre acești contacți avînd evidențe de infecție (Iber, 1982).

Faptul că în anturajul familial, seropozivitatea HBsAg a fost de 7% sau chiar mai mare și că această incidență crește la 20% la descendenți, în contrast cu numai 3% portaj la soțiile acestor subiecți, sugerează implicarea unui factor genetic.

Studiind două populații de la tropice, Blumberg (1969) găsește o segregare familială a HBsAg compatibilă cu moștenirea recesiv autosomală, postulînd ipoteza că susceptibilitatea la antigenemia cronică este mai curînd moștenită.

Această ipoteză a moștenirii recesive a fost însă pusă sub semnul întrebării (Leberburg, 1972) sau a fost numai parțial demonstrată (Szmuness, 1975).

S-a presupus că răspunsul imun față de HBV ar putea fi controlat și de gene asociate sistemului HLA, în sensul că indivizii care prezintă

Scanned with OKEN Scanner

unul din antigenele de histocompatibilitate pot fi toleranți față de HBV sau că sistemul HLA acționează ca un receptor pentru HBV.

Jeannet (1974) constată o corelare a portajului cronic HBs cu distribuția antigenelor HLA, remarcînd că, la 48% de asemenea subiecți, incidența locusurilor HLA 3 și AW 19 este mai mare (16%) comparativ cu cea survenită la persoane HBsAg negative (3%).

Hillis (1977) și Giani (1979) semnalează creșteri semnificative ale sistemului HLA-BW15 la purtătorii asimptomatici de HBsAg și ale sistemului HLA-B5 la deținătorii de anti-HBs (Sengar, 1979), (Patterson, 1977).

După studiul efectuat de Hillis (1977) rezultă că incapacitatea debarasării organismului de virus se corelează cu specificitatea locusului B (BW 15, 17, 35), în timp ce locusul Al-B8 predispune la o debarasare eficientă.

Rezultatele obținute de Dragomirescu (1983), prin cercetarea fenotipică față de 26 antigene HLA-A, B, C, a 88 subiecți martor, a 12 cazuri de hepatită B cu evoluție comună, a 31 cazuri de hepatită B prelungită și a 30 de cazuri cu hepatită cronică, HBsAg pozitive, au arătat următoarele: în forma prelungită s-a constatat predominanța semnificativă pentru HLA-BW35 și HLA-CW4, pentru hepatita cronică se constată relații semnificative cu aceleași antigene și relații subsemnificative cu HLA-A11, A8, B12. Autorul nu observă asocieri ale antigenelor Al și B8 cu hepatita cronicizată.

Deși nu în toate cazurile s-a reușit determinarea unei corelații între markerii HBV și sistemul HLA, totuși studii epidemiologice sugerează că acești factori genetici, mai probabil de natură poligenică, au importanță în inducerea stării de portaj cronic.

Referitor la intervenția *factorului etnic* în inducerea portajului, investigațiile lui Szmuness (1975), pe 70.000 subiecți, au relevat o substanțială diferență a incidenței antigenemiei HBs legată de baza etnică. Antigenemia a fost găsită mai frecvent la americanii de origine chineză (23,2%), urmată de populația de culoare și portoricani (5,5 și 5,9%).

Asemenea diferențe de incidență legate de factorul etnic au fost semnalate și de Feinman (1972, 1975) pentru Canada, unde cel mai mare procentaj a fost observat la persoanele provenind din regiunea mării Mediterane sau Orientul Mijlociu, sau de Chaudhary (1981) și Chadwick (1982), la refugiații indonezieni din Anglia.

Din 7438 izraelieni, investigați de Sandler (1975), cea mai mare rată a portajului cronic a fost remarcată la emigranții din Africa (3,18%) comparativ cu emigrații din America de Nord și Europa (0,35%) respectiv băștinașii (0,69%). Rezultate similare, tot în Israel, notează și Bar-Shany (1976).

La neozelandezii de origine britanică, prevalența HBsAg nu depășește 0,1—0,2%, în timp ce la aborigeni, rata este de 9,5% (Gust, 1978).

Diferențe substanțiale ale antigenemiei cronice HBs între grupări etnice au fost înregistrate în Senegal și Noua Zelandă (Sobeslavsky, 1978) sau în insulele Nauru din Pacific (Gust, 1978).

Unele *condiți de micromediu* pot influența atît expunerea organismului la virus cît și inducerea ulterioară a antigenemiei cronice, așa este cazul dializei cronice.

Frecvențe ridicate ale markerilor HBV au fost înregistrate în unități de dializă atît la pacienți cît și la personalul de deservire (Soulier, 1970),



Scanned with OKEN Scanner

(Milcov, 1971), (Pattison, 1973), (Szmuness, 1974), (Zavate, 1975), (Pedreira, 1976), (Belaşcu, 1976), (Ursea, 1978).

Din cauza deficienţelor imune pe care pacienţi dializaţi le au, contaminarea organismului cu HBV duce la o infecţie inaparentă urmată de instalarea portajului cronic.

La personalul medical care deserveşte aceste unităţi, rezultatul contaminării virale, din cauza integrităţii sistemului imunitar este o îmbolnăvire de obicei autolimitată.

Dintre factorii extrinseci cei mai importanţi par a fi *corticosteroizii*. Lipsa eficacităţii, efectul agravant al corticosteriozilor aplicaţi în diverse forme ale hepatitei acute, precum şi persistenţa antigenemiei HBs, respectiv cronicizarea bolii, consecutivă tratamentului imunosupresiv, au fost demonstrate de numeroase studii (Ware, 1974, 1978, 1981), (Cîrstina, 1977), (Fengler, 1979), (Rakela, 1979), (Greenberg, 1981), (Kalinowska, 1982). Aceste fenomene sînt explicate prin faptul că terapia cu corticosteroizi intensifică multiplicarea HBV.

S-a demonstrat — în infecţia cronică cu HBV — că instituirea acestui tratament cauzează creşterea tuturor parametrilor replicării virale active: creşte titrul HBsAg, al HBeAg, al anti-HBcIgM, activitatea HDNAP, cantitatea HBcAg hepatocitar şi a DNA-HBV seric (Scullard, 1979, 1981), (Weller, 1982), (Sagnelli, 1980), (Lieberman, 1983), (Nowicki, 1984).

*Doza infectantă virală* precum şi evoluţia, respectiv severitatea bolii iniţiale, par a fi corelate cu inducerea infecţiei persistente în sensul că portajul apare mai ales după hepatite anicterice şi după infecţii produse cu doze reduse de virus (Barker, 1982).

În afara omului care reprezintă marea mojoritate a surselor epidemogene de HBV, unele primate, cum sînt cimpanzeii, aflaţi mai ales în captivitate, au evidenţe serologice de expunere la HBV (Maynard, 1971).

Antigenul de suprafaţă a fost evidenţiat şi în serul urangutanilor, gibonilor (WHO Tech. Rep. 1973), a maimuţelor verzi africane (Blumberg, 1968), iar testarea anti-HBs a relevat evidenţe de infecţie la babuni şi maimuţe Celebes (WHO Tech. Rep 1973).

Aceste animale contractează infecţia cu posibilităţi de transmitere a virusului la om, determinînd infecţii accidentale, mai ales la îngrijitorii de animale, personalul grădinilor zoologice etc. O izbucnire de hepatită B a fost descrisă de Zuckerman (1978) la cimpanzeii captivi dintr-o grădină zoologică din Londra.

Nu este elucidat faptul dacă infecţia cu HBV la primatele neumane se produce în habitatul lor natural sau dacă ele se contaminează numai în captivitate, ca urmare a contactului cu omul. Cea de a doua alternativă pare a fi mai plauzibilă.

Infecţii persistente cu virusuri DNA asemănătoare omului survin la Marmota monax, la Anas domesticus sau la Spermophilus beecheyi (Summers, 1978), (Marion, 1980), (Mason, 1980).

Examinînd 24 veverite (Spermophilus beechey), Marion (1983) a observat un nivel ridicat al GSHBsAg şi o intensă activitate DNAP, iar Omata (1983) găseşte la raţele chinezeşti prezenţa în ser a particulelor „virus-like".

WHV a fost izolat în SUA, incidenţa infecţiei active induse de acest virus fiind de 30—35%; GSHV este prezent în California (SUA)) unde produce infecţii în proporţii de 50—52% (Marion, 1983), iar HDV este



Scanned with OKEN Scanner

circulant în China și SUA, regiuni în care incidența infecției este de 1—10% (Robinson, 1982).

Cu toată existența unor virusuri înrudite cu HBV uman, nu a fost dovedită existența unui rezervor animal implicat în inducerea infecției la om.

## 3.2. CĂILE DE TRANSMITERE

Difuziunea agenților infecțioși în mediul ambiant reprezintă un fenomen complex în cadrul procesului epidemiologic și include eliminarea, vehicularea și contaminarea organismului receptiv (Ivan, 1980).

Succesul inoculării HBV în organisme receptive depinde de o serie de factori: concentrația virionilor circulanți în sîngele sursei epidemogene și volumul materialului infectiv transferat; rezistența virusului în mediul ambiant; locul, respectiv modalitatea prin care virusul este introdus în gazda secundară.

*Concentrația virionilor infectivi* în sîngele purtătorilor de virus sau a cazurilor acute și cronice variază larg de la individ la individ, sîngele unor persoane fiind mai infectiv decît al altora.

Infectivitatea este direct legată de concentrația virusului din sînge, concentrația condiționată de titrul HBsAg, de prezența HBeAg, a HDNAP, a anti-HBc sau a DNA-HBV.

Prezența HBsAg în serul unor persoane denotă expresia cel puțin a unei părți a genomului HBV, sîngele acestor subiecți putînd sau nu să fie infecțios. Existența concomitentă a HBsAg și a anti-HBc indică exprimarea întregului genom, contagiunea acestor persoane fiind maximă.

Sîngele pozitiv numai pentru anti-HBs sau pentru anti-HBs și anti-HBc, la titruri mici, deține probabil HBV neinfecțios, în timp ce serurile anti-HBc la titruri mari, de $10^4$, respectiv cu anti-HBcIgM sînt infective la fel ca și cele deținătoare de HBeAg sau HDNAP (Deinhardt, 1981).

Dar nici unul dintre acești markeri, deși în legătură cu replicarea activă a HBV, nu indică cantitatea de virus din ser.

Detectarea DNA-HBV prin hibridizare moleculară permite o apreciere justă a infectivității, fiind cea mai sensibilă metodă utilizată în acest scop (Ditzhuijesen, 1983), (Feinman, 1983), (Bréchot, 1985).

*Volumul inoculului* are importanță deosebită, infecția putînd avea loc dacă inoculul este relativ masiv, chiar în situația în care concentrația materialului infecțios este ceva mai mică.

*Rezistența* relativ mare a HBV asigură posibilități multiple de diseminare a acestuia în mediul înconjurător.

Studiile pe voluntari umani și pe cimpanzei au indicat că HBV este stabil în sînge, plasmă sau ser, menținîndu-și infectivitatea la temperatura camerei luni de zile, fiind posibilă detectarea lui de pe suprafețe sau obiecte (Favero, 1973), iar congelat, rezistă 15—20 de ani.

*Modalitățile de transmitere.* Este astăzi documentat faptul că transmiterea HBV este posibilă atît pe cale parenterală cît și prin contactul direct cu persoane acute sau purtătoare de virus.

Denumirile de transmitere parenterală și neparenterală, sînt în viziunea lui Mosley (1980) necorespunzătoare pentru infecția cu HBV, mult



Scanned with OKEN Scanner

mai reale fiind denumirile de percutană și nepercutană. Acesta deoarece termenul de parenteral incumbă introducerea în organism a unui fluid prin intermediul acului, care nu este singura modalitate în cazul infecției B, iar termenul de neparenteral este mai frecvent cunoscut ca mecanism fecal-oral, mecanism ce nu este implicat în difuziunea acestei infecții. Denumirea de transmitere nepercutană are un cadru mult mai larg, putînd fi incluse modalitățile: contagiunea persoană-persoană, perinatală sau sexuală.

### 3.2.1. TRANSMITEREA PERCUTANĂ

Una din modalitățile majore de transmitere a infecției cu HBV, realizată prin variate manopere, toate în legătură cu existența unor soluții de continuitate tegumentară sau mucoasă, constituie transmiterea percutană.

Referindu-se la modalitățile de transmitere percutană, Francis (1981) arată că ele pot fi aparente sau inaparente, între cele aparente principala fiind reprezentată de transfuzii.

Doza minimă infectantă necesară pentru inducerea infecției este foarte mică. S-a constatat că inocularea a 1 ml de plasmă, la diluția de $10^{-4}$ sau $10^{-7}$, induce boala clinic manifestă (Barker, 1970, 1972).

Riscul de infecție al derivatelor de sînge este ierarhizat astfel: derivate cu risc mare de contagiune (amestecurile mari de plasmă, concentrate trombocitare, fibrinogenul, crioprecipitatele, complexul protrombinic); derivate cu risc mediu (plasma proaspătă sau conservată prin îngheț, plachetele sanguine, trombina); derivate fără pericol (albumina, globulina, hiperglobulinele fracționate cu etanol, hematii spălate), (Gerety, 1981), (McCollum, 1982).

Această clasificare are însă numai o importanță teoretică, deoarece s-a putut demonstra că, în condiții deficitare de elaborare a acestor produse, chiar și cele etichetate a nu avea risc pot induce infecția la receptor.

John (1979) descrie o epidemie în care 38% din persoanele care au primit Ig umane au făcut hepatită, 3 din loturile acestora fiind pozitive pentru HBsAg.

Babeș și Cajal (1977) au urmărit 30 de pacienți la care a fost stabilită corelarea de seropozitivitate între receptor și donator, notînd că 5 din 13 persoane au prezentat semne clinice sau subclinice de hepatită.

Excluderea de la transfuzare a sîngelui HBsAg pozitiv a redus frecvența HPT, dar nu atît pe cît era de așteptat, în același timp a modificat profilul etiologic al acestor hepatite. Se semnalează astfel că îndepărtarea de la transfuzare a unităților de sînge HBsAg pozitive a redus cu 30% incidența HPT; 60—90% din hepatitele consecutive transfuziilor fiind induse de VNANB (Mosley, 1977), (Deinhardt, 1981), (Hollinger, 1981), (Papaevangelou, 1981), (Oda, 1981), virusuri care pot fi transmise prin fibrinogen, factorii VIII și IX (Maynard, 1981), (Fletcher, 1983), (Bocîrnea, 1983).

Utilizarea parenterală a drogurilor a contribuit, în multe țări, la creșterea incidenței hepatitei B și a schimbat aspectul epidemiologic al



Scanned with OKEN Scanner

acestor îmbolnăviri (Sutnick, 1971), (Wenzel, 1972), (Whaley, 1973), (Cherubin, 1976).

S-au înregistrat astfel mici epidemii cu HBV la drogați, s-a remarcat o schimbare a localizării cazurilor de infecții din mediul rural în urban, s-a remarcat o scădere a variației sezoniere, o creștere a îmbolnăvirilor la tineri sub 30 de ani (Mosley, 1972).

În legătură cu posibilitatea de transmitere a HBV în cursul unor explorări paraclinice, a unor intervenții de diagnostic sau tratament sînt foarte multe referiri, practic orice instrument sau aparat medical putînd vehicula virusul.

În afara instrumentarului medical, inocularea organismului cu HBV se mai poate realiza prin obiecte de uz personal ca aparate de ras, perii de dinți sau foarfeci de manichiură (Mosley, 1975), (Pop, 1985), aspectul epidemiologic al unor astfel de transmiteri fiind însă insuficient delimitat și mai ales greu de controlat. S-au semnalat, de asemenea, cazuri de hepatită consecutive tatuării (Mowat, 1973), (Thomas, 1973), (Harrison, 1980), (Kenwright, 1980) și acupuncturii (Bryan, 1976), (Boxall, 1978).

Transmiterea prin mușcături de insecte rămîne o problemă controversată. Detectarea HBsAg la țînțari și ploșnițe gorjate (Brotman, 1973), chiar în tehnica ELISA (Gebreselassis, 1983), respectiv persistența antigenului în organismul acestor insecte numai 8—72 ore de la prînzul experimental (Prince, 1972), (Dick, 1973), vin în sprijinul afirmației că virusul nu se multiplică în artropode, transmiterea fiind strict mecanică. Ea se realizează prin armătura bucală contaminată sau prin zdrobirea accidentală a insectelor, însoțită de grataj, care facilitează inocularea virusului (Nosec, 1976).

Deși incidența HBsAg la țînțarii capturați din Kenya, Uganda sau Coasta de Fildeș a atins 17% (Prince, 1972), deși antigenul a fost detectat în lumenul intestinal (Smith, 1972) sau în glandele salivare (Prince, 1972), cu o persistență de mai lungă durată, nu s-a reușit transmiterea hepatitei la cimpanzei după mușcătura țînțarului contaminat (Berquist, 1976). Dick (1974) demonstrează că transmiterea HBV prin țînțar este dependentă de gradul de infectare al acestuia, respectiv de endemicitatea infecției cu HBV în rîndul populației, transmiterea fiind mai frecventă în zone cu nivel igienic scăzut al populației.

Intervenția gîndacilor de bucătărie (Blatta germanica și orientalis) ca vectori în transmiterea HBV a fost demonstrată prin injectarea de ser contaminat în cavitatea celomică, cu detectarea ulterioară a HBsAg, timp de 10—15 zile, în organismul insectei (Zuckerman, 1972). Prin administrarea de ser $HBsAg^+$ în cavitatea celomică sau prin instilații în tractul intestinal la specia Periplanata americana, Zebe (1972) constată atît, în hemolimfă cît și în produsul de regurgitare, prezența antigenului, timp de 10—15 zile, considerînd astfel posibilă o stare de portaj viral la această specie. Regurgitarea fiind o reacție defensivă normală a acestor specii de gîndaci de bucătărie, contaminarea prin produse de regurgitare sau fecale ar fi posibilă.

Newkirk (1974), reușind să dovedească replicarea virală în organismul ploșniței (Cimex lectularius și hemipterus) prin creșterea titrului HBsAg, sugerează eventualitatea transmiterii HBV prin intermediul acestor insecte, rezultate confirmate și de Wills (1977) și Ogston (1979).



Scanned with OKEN Scanner

Intervenția mușcăturii umane în transmiterea infecției cu HBV a fost menționată de Mac Quarris (1974) și Hamilton (1976) prin aceasta autorii demonstrînd indirect și infectivitatea salivei.

În legătură cu posibilitatea de infectare prin unele leziuni dermatologice au existat semnalări care au atras atenția asupra leziunilor impetiginoase sau a dermatitelor exudative. Studiind o zonă endemică de hepatită B din Alasca, Petersen (1976) a observat o mare incidență a leziunilor de impetigo la copii, izolînd din aceste leziuni HBsAg. În SUA au fost descrise trei izbucniri de hepatită acută B cu punct de plecare persoane cu dermatite exudative (Snydman, 1976).

Dintre alte leziuni dermatologice implicate în transmiterea HBV amintim psoriasisul (Guadagnino, 1982) și vasculita necrozantă (McMahon, 1986).

### 3.2.2. TRANSMITEREA PE CALE ORALĂ

Mult timp calea percutană a fost considerată singurul mod de transmitere al hepatitei B.

Experimentul efectuat la școala internat din Willowbrook, pe retardați mintal, de către Krugman (1970), a demonstrat că serul HBsAg pozitiv administrat pe cale orală transmite hepatita, cu o perioadă de incubație de două ori mai lungă decît la inoculări intramusculare.

Poarta de intrare în acest caz pare a fi cavitatea bucală sau cel mult porțiunea superioară a tractului gastrointestinal. Instilarea de material infecțios în stomac prin sondă nu a fost urmată de infectarea cimpanzeilor, pe cînd același material administrat pe cale orală sau prin periaj dentar a produs infecția. Explicația eșecului de a induce infecția prin intermediul tubului digestiv ar fi existența la acest nivel, a unei substanțe cu acțiune inhibitoare asupra HBsAg (Piazza, 1973), (Maynard, 1977), (Bond, 1978).

Deși infectivitatea salivei a putut fi, demonstrată prin administrarea acesteia intravenos la cimpanzei (Alter, 1977), sau prin mușcătură umană (Hamilton, 1976). (Bancroft, 1977) nu a reușit să infecteze nici unul din cei 13 giboni prin aerosolizarea mucoasei bucale cu 5 ml salivă HBsAg pozitivă. Mai mult decît atît, nici după periaj dentar sau după lezarea mucoasei bucale nu a apărut, în acest experiment, infecția. În schimb, 4 giboni inoculați subcutan au reprodus boala.

Aceste constatări arată că chiar dacă saliva conține virioni infectivi, administrată pe căile naturale nu produce infecția. Pentru realizarea ei pe această cale este nevoie probabil de doze infectante mari.

Izbucniri epidemice prin intermediul apei sau al alimentelor contaminate nu au fost descrise, deși Mahoney (1974) decelează HBsAg în apele reziduale de la spitale sau în scoicile pescuite din bancuri de coastă, unde se deversau ape uzate.

Hui (1983) identifică, prin HPR și ELISA antigenul de suprafață în 2,6% din probele de materii fecale provenite de la bolnavi acuți.

Simpla prezență însă a HBsAg în fecale nu este o dovadă a transmiterii fecale-orale a HBV. Brzosko (1981) a reușit să evidențieze antigenul în unele enterobacterii (Serratia marcescens, liquifaciens, E. coli),



Scanned with OKEN Scanner

ca urmare nu este surprinzător că HBsAg a fost identificat în materiile fecale.

Tehnica de IF directă, aplicată pe secțiuni de intestin subțire obținut de la pacienți cu HCA seronegativi, a evidențiat prezența în citoplasmă, membrana celulară și endoteliul vascular a HBsAg (Storch, 1983). Cu toate că acesta a fost detectat în multe țesuturi în legătură cu structuri vasculare, el nu a fost niciodată găsit în asociere cu HBcAg sau alți markeri ai replicării virale, ceea ce exclude producerea virusului la acest nivel (Shorey, 1980).

Existența unei faze intestinale a infecției cu HBV nu a fost dovedită pînă în prezent, transmiterea fecal-orală neavînd deci importanță epidemiologică.

### 3.2.3. TRANSMITEREA AERIANĂ

Deși concluziile cercetărilor făcute în această direcție arată că transmiterea aerogenă nu este o modalitate importantă, în unele situații, mai ales în unități spitalicești sau locuințe supraaglomerate, în care există purtători de virus, această modalitate trebuie luată în considerare (Garibaldi, 1972).

Cu toate că antigenul de suprafață, sau genomul viral au putut fi puși în evidență în secrețiile naso-faringiene (Villarejos, 1974), și salivă (Karayiannis, 1985), (Powell, 1985), experimentul pe animale efectuat de Bancroft (1977), prin aerosolizarea mucoasei nasale a gibonilor cu produs infecțios, nu a fost încununat de succes.

### 3.2.4. TRANSMITEREA PRIN CONTACT DIRECT FIZIC

Existența unor proporții însemnate de hepatite B la care lipsesc antecedentele percutane de expunere la HBV, respectiv agregările familiale ale infecției au condus la ideea că răspîndirea ei ar putea să aibă loc prin contact direct interuman, denumit și „mod de viață" (Prince, 1970), (Bryan, 1973), (Mosley, 1975).

Agregările familiale se definesc ca fiind proporția de familii în care se găsește mai mult de un membru purtător al unui marker al HBV.

Mulley (1982) indică cifre de 2—5 noi markeri ai HBV pe an, pentru 100 de persoane din anturajul unui purtător cronic. În familiile cu copii leucemici, purtători cronici de virus, 5 din 24 mame au dezvoltat hepatită B acută și 4 din 40 frați sau surori au prezentat seroconversie.

Prevalența markerilor HBV în familiile purtătorilor cronici de virus este mult mai ridicată decît la populația martor, depinzînd de mărimea grupului studiat, de markerii testați, de metodele de determinare ale acestora, de arealul unde s-a întreprins studiul.

Astfel, prevalența HBsAg variază între 3—37,7%, a anti-HBs între 19,7—40%, a tuturor markerilor virali între 22—77,9% (Szmuness, 1973, 1975), (Heatchote, 1974), (Perillo, 1979), (Mulley, 1982).

Prevalența markerilor se amplifică de 6,8—9,4 ori pentru HBsAg și de 3,4—19,7 pentru totalul lor, la membrii de familie ai pacienților cu hepatită B acută în raport cu grupul martor, (Saraux, 1985).



Scanned with OKEN Scanner

Szmuness (1973), urmărind frecvența cu care survine infecția cu HBV la 499 contacți și 197 donatori, deținători de virus, a înregistrat evidențe serologice de infecție în 30,1% din cazuri, antigenemia HBs fiind găsită cu precădere la frați (19,7%), în timp ce la 119 cupluri studiate, ea a atins valoarea de 3,4%. Într-un alt studiu, același autor (1975) a remarcat că incidența HBsAg este de 10 ori mai mare la contacți decît la grupul de control, iar rata anti-HBs de 3 ori mai mare. Cea mai ridicată prevalență a antigenemiei HBs a fost notată între părinți și copii (11—34%).

Un studiu asemănător a fost întreprins de Berris (1973) asupra a 139 rude ale 46 purtători asimptomatici HBs, antigenemia fiind înregistrată în 13% din cazuri, comparativ cu 0,15% la donatori.

Prevalența markerilor HBV a fost semnificativ mai mare la 128 contacți familiali ai 54 purtători cronici decît la grupa de control, constituită din 843 donatori voluntari; riscul de contaminare cu HBV fiind mai mare între rudele pacienților cu afecțiuni hepatice, față de cele ale purtătorilor de virus sănătoși (Bruguera, 1980).

Aceeași agregare familială de infecții cu HBV a fost semnalată de Sampliner (1981) care, urmărind 78 membrii ai unei familii de origine italiană din SUA, a constatat că 65% dintre ei au avut evidențe de infecție cu HBV, 36% prezentînd o infecție virală activă. De remarcat faptul că 72% dintre copii născuți din mame cu evidențe pozitive de infecție erau deținători de HBsAg.

Încă în anul 1973, Voiculescu a semnalat prezența hepatiei B prin transmitere conjugală, prin contact intim între cupluri. Cercetînd posibilitățile de apariție a hepatitei B la 563 bolnavi se semnalează, în 26,9% din cazuri, transmiterea nepercutană, prin contact direct, domestic sau pe cale sexuală, această modalitate fiind estimată, pentru țara noastră, la 20—30% (Voiculescu, 1975).

Incidențe ridicate ale portajului de HBsAg la contacții familiali ai pacienților cu hepatită acută sau ai purtătorilor de virus au fost semnalate la noi de Brănescu (1971), Pop (1973), Kasza (1974, 1976), Ionescu (1977), Ricman (1977), Cotulbea (1985), Dimitriu (1985), Hoișie (1985), Molnar (1985).

Examinînd 297 membrii din 91 familii, Ricman (1977) găsește frecvențe semnificativ mai mari ale antigenemiei HBs pentru membrii consanguini (32%), față de neconsanguini (7,4%), procentul mare al acestora din urmă fiind un argument în plus pentru existența unei contaminări mari în mediul familial.

Pe baza antecedentelor epidemiologice a celor 226 bolnavi investigați de Kasza (1974), s-a stabilit că transmiterea nepercutană a HBV a avut loc în 76,7% din cazuri. Autorul consideră că hepatita B, care poate îmbrăca chiar aspecte epidemice, este mult mai frecvent urmarea infecției pe căi naturale decît a celei de inoculare. Infecțiile realizate prin coabitare intrafamilială generează mai ales forme oligosimptomatice, cu o intensă difuziune spre populația infantilă (Kasza, 1974, 1976).

Inducerea stării de portaj cronic la copii s-a dovedit a fi mai mare cînd mama este contaminată. Jumătate din copii în asemenea situații se infectează, comparativ cu numai 14,3% cînd tatăl este HBsAg pozitiv și 5,3% cînd ambii părinți sînt negativi (Johnson, 1980).

Rezultate similare au fost obținute la noi în țară de către Onesciuc (1982).

La o antigenemie HBs de 10% din 301 investigați, Skinhoj (1983)

găsește că 74% din copii HBsAg pozitivi au avut mama sau tatăl contaminați și 7% au avut frați contaminați. Distribuția cazurilor indică un risc de inducere a antigenemiei de 11 ori mai mare cînd mama a fost contaminată, acest risc fiind de încă 3 ori mai mare cînd mama a fost HBeAg pozitivă.

Chiaramonte (1984) ajunge la concluzia că riscul de infecție cu HBV este similar între soți și frați, dar consanguinii au un risc mai mare de a rămîne HBsAg pozitivi. Această tendință pare, după afirmația autorului, a nu fi corelată cu transmiterea perinatală, ci o predispoziție genetică ar face posibilă menținerea antigenemiei.

Transmiterea intrafamilială a HBV a fost dovedită și de studii care au urmărit prezența markerilor serologici ai HBV în familii după adopțiune.

Vermon (1976) și Nordenfelt (1978) arată că majoritatea familiilor care au adoptat copii antigen pozitivi au prezentat ulterior evidențe de contaminare, 61% dintre contacți prezentînd markerii HBV.

Persoanele din anturajul pacienților dializați, cu evidențe de infecție B, au de asemenea rate ridicate ale atacului secundar de hepatită B. În acest sens, Szmuness (1974) evidențiază; la acești contacți, o rată de atac de 5,5 ori mai mare decît la contații dializaților fără evidențe de infecție cu HBV.

Pe de altă parte dispunem de date care se referă la situații epidemiologice speciale din unele colectivități închise, mai ales cele de retardați mintal, unde acest mod de contagiune este frecvent. Corelația dintre antigenemia HBs a persoanelor instituționalizate pentru afecțiuni mintale și transmiterea directă a HBV a fost observată de Szmuness (1971), Hollinger (1972), Konno (1973), Ogra (1974), Chandahary (1977), Perrillo (1984). Excluderea oricăror evidențe de inoculare percutană, respectiv detectarea HBsAg în saliva acestor pacienți întăresc supoziția transmiterii nepercutane a HBV.

Contribuții importante la cunoașterea transmiterii nepercutane a virusului B în colectivități au fost aduse și de cercetători români, din studiile cărora reiese că acest mod de contagiune survine la peste 60% din cazuri (Voiculescu, 1973), (Ivan, 1975), (Onesciuc, 1977), (Buzdugan, 1979), (Ionescu, 1979), (Babeș, 1981), (Sabău, 1981), (Gordan, 1985), (Pănoiu, 1985).

Contaminarea directă de la persoană la persoană a fost documentată și cu ocazia izbucnirilor epidemice grefate pe un fond endemic al afecțiunii. În Costa Rica, care este o zonă endemică de hepatită, Villarejos (1972, 1975) descrie o serie de epidemii cu mecanism de transmitere neparenteral, dovedit. În Grecia, unde incidența hepatitelor virale este de peste 200‰₀₀₀, un procent de 48,3—50,5% din infecții recunosc acest mecanism de contagiune (Hadziyannis, 1972, 1975).

### 3.2.5. TRANSMITEREA SEXUALĂ

Prezența HBsAg și a DNA-HBV în sîngele menstrual, spermă și secreția vaginală (Mazzur, 1973), (Darani, 1974), (Heathcote, 1974) (Karayiannis, 1985) a purtătorilor sănătoși, dar mai ales a bolnavilor acuți, a ridicat problema transmiterii hepatitei B pe cale sexuală.



Scanned with OKEN Scanner

Abordarea acestei probleme s-a făcut prin studierea markerilor HBV la persoane cu contacte sexuale multiple, la cupluri, respectiv la pacienți cu afecțiuni venerice, transmiterea sexuală fiind dovedită atît la parteneri homosexuali cît și heterosexuali (Adam, 1974), (Papaevangelou, 1974), (Wright, 1975), (Alter, 1984), (Wilkinson, 1984).

Mosley (1975) arată că hepatita B poate să apară, cu o incidență de pînă la 18%, în cadrul cuplurilor, iar după Heathcote (1973), 40% dintre cazurile de hepatită studiate s-au transmis sexual, prin contact intim.

Urmărind 33 parteneri sexuali ai bolnavilor acuți pentru o perioadă de 6 luni, Redeker (1975) remarcă că 7 din ei au făcut hepatită icterică, 3 anicterică și la 5 a apărut seroconversia; rata totală de infecție fiind de 42%.

Determinînd HBsAg la 489 prostituate, Velasco (1983) găsește acest marker în 2% din cazuri, comparativ cu 0 la 249 donatoare de sînge și 0,4% la populația în general, iar Moriyama (1984) și Goh (1986) găsesc incidențe foarte ridicate de anti-HBs și anti-HBc (46,5—64% și 44,6—59%). Pe de altă parte, Adam (1974) și Papaevangelou (1974) nu au înregistrat diferențe semnificative ale incidenței HBsAg între un grup de prostituate și grupul de control, în schimb anti-HBs au fost găsiți cu o frecvență mult mai mare (56,7— față de 24,5%).

Rezultate similare a obținut și Szmuness (1973), pe 119 parteneri sexuali ai unor donatori de sînge cu antigenemie HBs cronică, la care incidențele anticorpilor au fost foarte mari (anti-HBs în 28% și anti-HBc în 5,1%).

Testările serologice efectuate de Goh (1986) pe 360 prostituate au relevat prezența HBsAg în 9,2%, a anti-HBs în 71,7% și a anti-HBc în 7,1%. Pe parcursul a 2 ani, 37% din persoanele HBsAg pozitive au pierdut antigenul, 10% din cele negative s-au pozitivat la antigen și 63% au rămas purtătoare cronice. Aceste rate mari de infecție, dublate de o antigenemie HBe de 27,3%, documentează necesitatea instituirii imunizării active pentru această categorie de populație cu risc crescut de contaminare cu HBV.

Transmiterea venerianã a putut fi dovedită și la cupluri de homosexuali, la care incidența hepatitei a fost mai mare cînd unul din parteneri era contaminat (Wright, 1975) și s-a corelat cu durata homosexualității, cu frecvența contactelor sau schimbarea partenerilor (Szmuness, 1975).

Incidențe ridicate ale markerilor HBV au fost notate și la bolnavi cu afecțiuni venerice (Terry, 1975), (Vrancks, 1975), (Zavate, 1978), (Coester, 1984).

Studiind incidența HBsAg la 108 bolnavi cu sifilis și 126 pacienți cu gonoree, Zavate (1978) constată, în CEF, proporții de 12 respectiv 13,5%, aproximativ de 2 ori mai crescute decît cea de 5,8% la populația aparent sănătoasă. La utilizarea metodelor radioimune această incidență a atins 19,2%, comparativ cu 12% la grupul martor.

Într-un studiu similar, Jeffries (1973) înregistrează diferențe mult mai mari, de aproximativ 14 ori, între incidența HBsAg la pacienți cu afecțiuni venerice și cea a grupului de control.

Examinînd un grup de femei din Columbia, care includea prostituate, călugărite, rezidente ale unor instituții, respectiv un grup de control, Melnick (1976) constată că proporția femeilor cu evidențe pozitive pentru HBsAg și anti-HBs la fiecare grup a variat între 21—33%. HBsAg a fost identificat în 50% la prostituate, 9% la grupul de control, 18% la



Scanned with OKEN Scanner

călugărițe și 10% la persoane instituționalizate, anti-HBs fiind prezenți în 20%, 12%, 16%, respectiv 23%. Deși autorul nu exclude posibilitatea de transmitere veneriană a infecției cu HBV, menționează că, cel puțin pentru arealul studiat, acest mod de contagiune nu este major.

În vederea lămuririi modalităților venerice de infecție cu HBV, Alter (1977) a administrat i.v. la cimpanzei un amestec de spermă obținută de la 2 persoane implicate în transmiterea sexuală, administrare urmată de apariția infecției. De asemenea, instilarea sprmei în vaginul gibonilor, cu simularea manuală a actului sexual, a indus infecția după 7 săptămîni, cu o săptămînă mai devreme decît la gibonii care au primit aceeași doză subcutanat. Acest fapt demonstrează că sperma este foarte infecțioasă cînd se administrează pe cale vaginală sau rectală (Alter, 1980).

Promiscuitatea, contactul sexual cu un număr mare de parteneri, practicarea actului sexual extravaginal, constituie modalități importante de contagiune pentru zone cu rate mari ale infecției cronice (Goh, 1985, 1986).

Faptul că, în unele studii, evidențele serologice de contagiune cu HBV sînt mai mari între cupluri familiale decît la prostituate, homosexuali sau pacienți cu afecțiuni venerice, sugerează că anturajul familial, coabitările strînse și prelungite, transmit mai ușor virusul decît contactul sexual propriu-zis.

Zavate (1978) găsește astfel o antigenemie HBs mai mare la contacții familiali decît la cei sexuali (12,5% față de 7,1%).

Cu toate acestea, transmiterea HBV pe cale sexuală rămîne importantă pentru contacții cazurilor acute de hepatită B, motiv pentru care se recomandă și profilactizarea lor activă.

### 3.2.6. TRANSMITEREA PERINATALĂ

Una dintre cele mai importante modalități de transmitere a HBV, cel puțin pentru anumite areale geografice în care există o mare prevalență a infecției B pare a fi transmiterea perinatală.

Deși efectele hepatitei virale asupra sarcinii, respectiv asupra fătului, au fost semnalate încă în 1862, aprecierea importanței cauzale a HBV în infectarea nou-născuților din mame contaminate a devenit posibilă odată cu introducerea tehnicilor de decelare a markerilor virali.

Prin transmitere perinatală înțelegem transmiterea HBV de la mamă la copil, cu inducerea ulterioară la aceștia a unei infecții tranzitorii sau cronice.

Acest mod de răspîndire constituie o verigă esențială a lanțului ce întreține infecția cu HBV la om.

Ea este mai frecventă cînd mama a avut hepatită clinic manifestă în ultimul trimestru al sarcinii, fiind demonstrat, în ultimul timp, și rolul mamei purtătoare de virus în transmiterea acestuia descendenților.

Au fost remarcate variații largi ale antigenemiei HBs la gravide, incidențe egale sau care depășesc nivelul celor remarcate la populația, în general, în zona respectivă (tabelul 12).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 12*

**Portajul cronic de HBsAg la gravide**

| Autorul | Țara | Anul | Nr. examinări | Metoda | HBsAg (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Skinhoj | Danemarca | 1972 | 69.978 | CEF | 0,12 |
| Schweitzer | SUA | 1973 | 2.010 | CEF | 0,2 |
| Papaevangelou | Grecia | 1974 | 3.200 | AGD | 3,2 |
| Beasley | Taiwan | 1975 | 1.343 | RIA | 15,2 |
| Stevens | Taiwan | 1975 | 1.300 | RIA | 18,9 |
| Okada | Japonia | 1976 | 3.200 | IAHA | 2,5 |
| Beasley | Taiwan | 1977 | 4.783 | RIA | 15,6 |
| Boxall | Anglia | 1977 | 1.830 | HPR | 1,2 |
| Brauner | România | 1977 | 1.000 | EID | 7,0 |
| Trăistaru | România | 1977 | 5.120 | EID | 3,5 |
| Bancroft | Tailanda | 1978 | 5.270 | CEF | 5,6 |
| Cairns | Zambia | 1978 | 594 | RIA | 4,2 |
| Dupuy | Franța | 1978 | 5.340 | CEF | 0,6 |
| Sabău | România | 1979 | 2.500 | CEF | 2,3 |
| Samad | Pakistan | 1979 | 414 | CEF | 8,8 |
| Joosten | Franța | 1980 | 2.100 | RIA | 1,7 |
| Naggan | România | 1980 | 2.000 | CEF | 2,2 |
| Brossard | Italia | 1982 | 2.000 | RIA | 1,0 |
| Sabău | Germania | 1982 | 6.954 | CEF | 2,2 |
| Zanetti | Israel | 1982 | 3.185 | RIA | 3,0 |
| Basalamah | Arabia Saudită | 1982 | 1.748 | HPR | 2,8 |
| Naggan | Israel | 1982 | 10.012 | CEF | 2,3 |
| Pavel | România | 1983 | 3.800 | EID | 8,0 |
| Sabău | România | 1983 | 96 | RIA | 10,7 |
| Müller | Germania | 1983 | 11.930 | RIA | 0,74 |
| Kang | Japonia | 1983 | 6.265 | RIA | 6,4 |
| Elm | Hawai | 1984 | 254 | RIA | 4,7 |
| Basalamah | Arabia Saudită | 1984 | 2.000 | RIA | 31,3 |
| Bauman | Elveția | 1984 | 2.550 | RIA | 1,2 |
| Fengler | Germania | 1984 | 28.127 | RIA | 0,07 |
| Lin | Taiwan | 1984 | 1.061 | RIA | 17,9 |
| Lo | Taiwan | 1984 | 5.595 | RIA | 15,3 |
| Sung | Taiwan | 1984 | 761 | RIA | 16,7 |
| Chan | Singapore | 1985 | 2.273 | RIA | 4,4 |
| Britton | Noua Zeelandă | 1985 | 1.821 | RIA | 3,2 |
| Faschini | Italia | 1985 | 5.327 | RIA | 5,2 |
| Maheswari | India | 1985 | 300 | RIA | 12,3 |
| Mariner | Senegal | 1985 | 1.442 | RIA | 9,8 |
| Mazel | Olanda | 1985 | 28.412 | RIA | 0,8 |
| Sacher | Austria | 1985 | 4.500 | RIA | 0,52 |
| Stevens | Taiwan | 1985 | 18.842 | RIA | 8,7 |
| Lopez | Malaezia | 1986 | 6.899 | RIA | 18,7 |
| Mehrota | India | 1986 | 191 | RIA | 6,2 |
| Wang | China | 1986 | 5.761 | RIA | 5,7 |



Scanned with OKEN Scanner

Estimarea portajului cronic al gravidelor a fost făcută și de studii românești (Baltiev, 1975), (Pop, 1975), (Ricman, 1977), (Sabău, 1978), (Copelovici, 1979), (Pavel, 1979), (Onesciuc, 1982).

După Pavel (1983), portajul cronic de HBsAg atinge, pe un lot de 3800 gravide 8%, după Trăistaru (1977) și Sabău (1979), frecvența acestuia la testări imunodifuzimetrice este mai mică (3,5%, respectiv 2,2%). Studii în care sînt apreciați mai mulți markeri serologici ai HBV, prin metode din generația a treia, indică rate totale de contaminare ce depășesc 40% (Onesciuc, 1982), (Sabău, 1982, 1983).

Nașterea, respectiv intimitatea contactului mamă-copil asigură condiții favorabile transmiterii virusului la copil. Ea se realizează mai ales pe cale percutană sau permucoasă; sîngele, saliva, secrețiile vaginale maternale fiind suporturi ale transmiterii.

Această modalitate de contagiune este inegal răspîndită în lume. În țările din vestul Europei sau în America de Nord, incidența copiilor născuți din mame purtătoare de virus și care ulterior au dezvoltat antigenemie HBs este mică (Schweitzer, 1972, 1973), (Papaevangelou, 1973), (Gerety, 1974), (Skinhoj, 1976), (Bharucha, 1983), (Zuckerman, 1984), (Sacher, 1985), spre deosebire de Asia unde 30—70% din asemenea copii se contaminează (Stevens, 1975), (Okada, 1975), (Chan, 1985).

Pentru situația țării noastre, transmiterea perinatală a fost înregistrată în 8—32% din cazuri (Sabău, 1979), (Cotulbea, 1985), (Taindel, 1985).

Corelația transmitere mamă-copil și apartenența la un grup etnic a fost notată de mai mulți autori: Okada (1975), Boxall (1977), Derso (1978), care arată că o astfel de contagiune survine mai ales la copii de origine asiatică sau la cei de culoare, comparativ cu copii de origine europeană.

Hepatita acută B din cursul sarcinii și starea de portaj HBs a gravidei sînt situațiile maternale care comportă risc perinatal de transmitere a virusului.

Infectarea copilului de către mama gravidă depinde de vîrsta sarcinii la care a debutat boala. Cea mai mare rată a infecției neonatale cu HBV este în trimestrul al treilea al sarcinii sau în perioada imediat postnatală, față de primele două trimestre ale sarcinii, cînd riscul este relativ mic (Schweitzer, 1972, 1973), (Skinhoj, 1972, 1976), (Gerety, 1977), (Froesner, 1980), (Tong, 1981).

Între factorii de risc care intervin în transmiterea perinatală amintim: prezența în sîngele matern a HBeAg, a DNA-HBV, a HDNAP respectiv a unui titru ridicat de HBsAg, markeri virali care reflectă multiplicarea activă a virusului și o infecțiozitate ridicată.

Foarte multe studii au demonstrat corelarea antigenemiei HBs a copilor cu prezența HBeAg la mamă (Okada, 1976), (Skinhoj, 1976), (Gerety, 1977), (Stevens, 1979), (Zanetti, 1982), (Muller, 1983), (Sacher, 1983), (Mariner, 1985).

Urmărind 70 de perechi de mamă-copil, Sabău (1979) demonstrează că 80% din cei născuți din mame cu evidențe serologice de HBeAg au dezvoltat ulterior antigenemie HBs, în timp ce numai 1,5% din copii ale căror mame nu au avut acest antigen în ser s-au infectat.

Onesciuc (1980) surprinde incidențe ridicate ale HBeAg la gravide (50%), remarcînd totodată că transmiterea virusului de la gravidele HBeAg pozitive este mult mai mare decît de la cele negative.



Scanned with OKEN Scanner

Bharucha (1983) arată că deși în Anglia transmiterea perinatală nu este un fenomen comun, totuși pentru Irlanda de Nord un număr apreciabil de copii (28%) au fost contaminați de mame. Autoarea mai subliniază că prezența HBeAg la mame, chiar în absența altor markeri ai virusului, este un indicator de mare risc al transmiterii.

După Beasley (1977, 1983), 57—85% din copiii ale căror mame au avut evidențe serologice de HBeAg și 11% din cei născuți din mame anti-HBe$^+$ s-au contaminat, 35% dintre ei devenind purtători cronici de virus, Kang (1983) indică o contaminare de 89,5%, Oan (1984) de 90%, după Muller (1983) 100% din copii neprofilactizați, născuți din mame HBeAg$^+$, s-au infectat.

S-a presupus că prezența anti-HBe la mamele pozitive pentru HBsAg reduce sau înlătură infectivitatea acestora, dar apariția antigenemiei HBs la cei născuți din asemenea mame (Schweitzer, 1975), (Sinatra, 1982), (Kang, 1983), asocierea frecventă a anti-HBe cu HDNAP (Zanetti, 1982) sau cu DNA-HBV (Virgiliis, 1985) au dovedit contrariul.

Delaplane (1983) descrie 3 cazuri fatale de hepatită B, doi copii provenind din mame HBeAg pozitive și unul din mamă cu evidențe de anti-HBe. Fenomen asemănător a fost semnalat și de Ewing (1985). În general însă, nou-născuții din mame anti-HBe, deși se infectează nu dezvoltă antigenemie HBs cronică (Zanetti, 1982).

Un indicator mai sensibil al transmiterii decît HBeAg este HDNAP din serul matern. Urmărind corelația dintre activitatea HDNAP și sistemul „e" Zanetti (1982) a subliniat faptul că ea este prezentă la toate mamele deținătoare de HBeAg, dar și la mame cu evidențe de anti-HBe sau care nu prezintă acest sistem antigenic dar care au antrenat o contaminare a nou-născuților.

Determinarea secvențelor serice ale DNA-HBV poate să identifice cel mai bine mamele cu potențial real de infectare a nou-născuților (Virgiliis, 1985).

Transmiterea mamă-copil se poate realiza antenatal, în timpul nașterii sau postnatal.

*Transmiterea antenatală* este viu controversată.

S-a presupus trecerea virusului prin placentă mai ales în ultima perioadă a sarcinii cînd placenta este mai permeabilă.

Există însă o serie de dovezi care nu susțin această ipoteză: absența hepatitei B la nou-născuți în prima lună de viață; absența hepatitei B la cei născuți din mame cu hepatită acută B în primul trimestru al sarcinii; eficiența imunoprofilaxiei pasive postnatale; detectarea inconstantă a HBsAg în sîngele cordonului ombilical.

Rezultate negative în acest sens au înregistrat Skinhoj (1972), Alexiu (1973), Aziz (1973), precum și Popa (1973) și Sabău (1979), pentru țara noastră.

În schimb, Papaevangelou (1974) și Stevens (1975) detectează HBsAg în sîngele cordonului, dar numai în situația cînd mama a avut hepatită acută în ultima perioadă a gravidității.

Cu toate că Schweitzer (1973) a reușit să pună în evidență HBsAg la 9 din 18 probe de sînge ombilical, nici unul din cei 9 copii nu au dezvoltat antigenemie HBs, ceea ce îl face pe autor să admită că nu există o relație între antigenemia cordonului și inducerea ulterioară a portajului cronic.

Anumite cazuri de transmitere transplacentară, comunicate de unii autori, sînt considerate a fi determinate de leziuni ale placentei care



Scanned with OKEN Scanner

duc la infectarea sîngelui din cordon cu cel matern sau existența unei permeabilități mărite a placentei.

Deși Lee (1978) exclude posiblitatea de contaminare a sîngelui fetal cu cel matern, probele examinate fiind recoltate prin venopuncție sterilă, el reușește să obțină o seropozitivitate a sîngelui ombilical de 50%, dar nu reușește să stabilească relații ale acestuia cu hepatita neonatală sau inducerea portajului cronic la copii.

Yamagida (1979) demonstrează că anti-HBc pot traversa placenta, fiind prezenți în sîngele cordonului, dar că dispar repede după naștere din circulația copilului, fapt care atestă originea maternă și nu consecința multiplicării active a virusului în organismul fetal.

Posibilitatea de traversare a placentei de către HBeAg a fost remarcată de Arakawa (1982) și Yeh (1984) care constată, în sîngele cordonului la copii născuți din mame HBeAg pozitive, prezența acestui antigen cuplat cu IgG. Titrul antigenului a fost însă mic, inferior celui din serul matern.

Deși în această formă are o greutate moleculară mai mare decît liber, totuși traversează placenta.

Și anti-HBe traversează placenta: toate cele 18 probe de sînge ombilical provenite de la mame cu evidențe de anti-HBe au fost pozitive, pentru acest marker (Nuttall, 1982).

Faber (1983) descrie două cazuri deosebite de transmitere perinatală a infecției cu HBV: mamele copiilor deși nu dețineau HBsAg, au avut prezent pe perioada graviditățiI HBeAg. Ambii copii prezentau la naștere sau în decurs de 3 săptămîni după naștere anti-HBe care au crescut progresiv în titru. Unul dintre copii a prezentat semne histologice de HCA la vîrsta de 3 luni, decedînd în comă la 1 an, al doilea copil a prezentat la 2 ani semne clinice de infecție (sindrom Gianotti-Crosti, HBsAg pozitiv).

Druker (1981) și Dickie (1981) demonstrează posibilitatea de contaminare a copiilor chiar în situația în care mama a avut evidențe de anti-HBs. Urmărind 115 copii proveniți din mame contaminate și necontaminate cu HBV, Drucker (1981) a observat că riscul relativ al copiilor de a contracta infecția cu HBV, în cazul în care mama era anti-HBs pozitivă a fost de 1,5, cu o rată de atac de 12,1%.

După Dickie (1981), un procent de 20% din cei 15 copii născuți din mame care au prezentat anticorpi anti-HBs au dezvoltat antigenemie HBs după naștere.

În consecință, se pare că prezența anticorpilor anti-HBs și anti-HBe maternali nu exclude posibilitatea de contaminare a copiilor (Barbara, 1984).

Determinînd, prin metode radioimune, perechi de seruri mamă-copil, Yeh (1984) constată prezența în sîngele cordonului ombilical a antigenelor HBs, HBe și a HDNAP, dar la titruri inferioare celor găsite în sîngele matern.

Aceste rezultate dovedesc că HBsAg, HBeAg cît și particulele virale complete pot traversa placenta în perioada perinatală.

Existența în sîngele cordonului ombilical a unei antigenemii de pînă la 30% nu este un argument solid în favoarea unei infecții antenatale, dacă mama este HBsAg pozitivă la naștere, deoarece pozitivitatea din cordon poate rezulta din transmiterea mamă-copil perpertum (Beasley, 1983). Singurul argument solid ar putea fi un titru egal sau mai mare al HBsAg decît al mamei (Pavel, 1978, 1983), or titrurile antigene-



Scanned with OKEN Scanner

miei HBs din cordonul ombilical sînt mici (la limita pozitivității în dozaj radioimun sau negative în hemaglutinare pasivă reversă), ceea ce sugerează mai degrabă o antigenemie tranzitorie concomitentă nașterii (de transfuzie), decît o replicare activă a virusului la făt (Yeh, 1984). De altfel, nu se găsește decît rareori HBsAg în prelevările periferice efectuate în primele zile de viață a celor cu antigenemie în cordon (Beasley, (1981) și nici prezența de anti-HBc IgM (Goudeau, 1983).

*Contaminarea în timpul nașterii.* Nașterea în sine, respectiv trecerea prin filiera genitală, prezența sîngelui matern și numeroasele posibilități de transfuzii materno-fetale constituie condiții favorabile contaminării. Ea se poate realiza prin microleziuni tegumentare, prin aspirarea lichidului amniotic sau a altor secreții ale mamei, respectiv prin contaminarea mucoaselor. Cu toate acestea, nașterea în sine nu pare a fi singurul factor determinant al contaminării. Astfel, Beasley (1978) nu găsește diferențe în rata de atac a copiilor născuți în condiții naturale, față de cei născuți, prin cezariană, iar Alter (1980) a demonstrat, în studii pe cimpanzei purtători de HBeAg, că transmiterea perinatală se poate produce chiar în cazul cînd s-a practicat cezariana și s-a făcut alimentație artificială. Prezența HBsAg în sucul gastric al nou-născuților presupune că infectarea poate avea loc prenatal, înaintea travaliului.

*Contaminarea postnatală.* Nu este ușor de evaluat ca importanță acest mod de contagiune, din cauză că nu se poate preciza exact momentul contaminării. Perioada antenatală și mai ales nașterea asigură ele însile un nivel maxim de contagiune, riscul infecției postnatale părînd, la prima vedere, neglijabil.

Dar faptul că la unii nou-născuți, protejați de contaminarea per și imediat postnatală prin imunoglobuline, asistăm la o reluare a infecției după încetarea tratamentului (Beasley, 1981), ne indică că riscul postnatal este totuși real.

Modalitățile acestei contagiuni rămîn incerte, mai ales în ce privește rolul alăptării, laptele matern neavînd se pare un rol major în transmitere (Beasley, 1975), (Boxall, 1975), (Stevens, 1975), deși HBsAg (Boxall, 1974), (Linnemann, 1974), respectiv HBeAg și HDNAP (Hu, 1986) au putut fi puse în evidență în colostru.

Beasley (1975) nu găsește, de asemenea, nici o relație între alimentația naturală a copiilor și dezvoltarea ulterioară a antigenemiei HBs la 147 copii născuți din mame purtătoare cronice de virus. Frecvența HBsAg și a anti-HBs a fost aproximativ egală la copii hrăniți natural, respectiv artifical, iar din cele 32 probe de colostru examinate, autorul nu evidențiază nici o probă pozitivă pentru HBsAg.

Contaminarea pe cale orală cu HBV ar fi posibilă, așa cum arată Smith (1975) și mai recent Sacher (1985), prin sîngele ragadelor mamelonare.

Verificarea modalităților de contaminare mamă-copil în mod experimental a fost făcută pe cimpanzei de către Alter (1980). Pentru a se putea elimina posibilitatea de contaminare din tractul genital în timpul expulziei, respectiv pentru a exclude transfuziile de sînge mamă-pui, nașterea s-a făcut prin secțiunea cezariană, iar pentru a exclude infectarea postpartum, puii au fost hrăniți artificial. Cu toate acestea, ei au dezvoltat, antigenemie HBs la 8 săptămîni, rămînînd cu portaj cronic de virus.

Investigațiile serologice au constatat că sîngele cordonului ombilical nu a fost contaminat cu HBsAg, conținutul gastric a fost pozitiv pentru



Scanned with OKEN Scanner

acest marker, iar lichidul amniotic a fost pozitiv numai la unul din cei doi cimpanzei incluși în experiment.

Contactul intim al mamei cu copilul și existența AgHBs practic în toate secrețiile și excrețiile organismului matern, ar putea explica această contaminare pe cale nepercutană (Voiculescu, 1983).

Copiii infectați cu HBV în perioada neonatală fac rar hepatită acută, deși nu poate fi exclusă această posibilitate.

Într-un studiu prospectiv, efectuat pe 200 copii contaminați de mame, Stevens (1980) găsește doar un copil cu hepatită acută, în timp ce Manziello (1980), Naggan (1982) indică incidențe mai ridicate. Cazuri severe de hepatită după contaminarea maternală au fost semnalate de Dupuy (1975), Naggan (1983), Copelovici (1979), iar cazuri fatale, de Delaplane (1983), Behbehani (1986).

Majoritatea copiilor care au contractat infecția de la mame devin purtători cronici de HBsAg. Incidența portajului în populația infantilă, indus de contaminarea maternală este foarte mare în unele areale geografice, cum este cazul Taiwanului (Beasley, 1977, 1982), (Stevens, 1980), areal în care majoritatea infecțiilor cu HBV și apariția portajului cronic de virus se realizează pînă la vîrsta de 3 ani. Din 1200 copii examinați de Hsu (1986), pînă la această vîrstă, peste 10% au fost $HBsAg^+$, 52,5% $anti\text{-}HBs^+$ și 17,9% $anti\text{-}HBc^+$.

Studiile întreprinse de Szmuness (1975) în Africa au arătat că 11% din copii sub 1 an sînt purtători de virus, în Libia această incidență ridicîndu-se la 18,9% (Prince, 1981).

Examinînd 537 copii între 0—12 ani, Pasquini (1982) a evidențiat că 5,6% din cei pînă la vîrsta de 4 ani au prezntat cel puțin un marker al HBV în ser, între 0—5 luni, fiind contaminați 23,5%, între 6—11 luni, incidența scăzînd la 11,5%. La fel, urmărind evidențele serologice de infecție cu HBV la un număr de 722 copii, Chiaramonte (1983) remarcă prezența acestora la 15%; rata portajului de HBsAg a fost 5,8%, mai mare (7,6%) sub 5 ani.

Cu cît infecția se produce la o vîrstă mai fragedă, cu atît posibilitățile de inducere și persistență a portajului sînt mai mari. În schimb, dacă infecția se contractează mai tîrziu, numai 5—10% din copii dezvoltă antigenemie HBs cronică (Stevens, 1980), (McMahon, 1984), (Maggiore, 1984).

Urmărind cursul infecției la copiii contaminați de mamă, Sabău (1980) a remarcat că 63,6% dintre ei au avut antigenemie tranzitorie, restul dezvoltînd antigenemie cronică, unii cu semne de evolutivitate. Pe de altă parte, Papaevangelou (1979), din 18 copii în aceeași situație, găsește numai 3 cu antigenemie tranzitorie și nici unul cu portaj cronic.

Cercetările din țara noastră (Ivan, 1975), (Bențe, 1979), (Buzdugan, 1979), (Jebeleanu, 1979), (Mogoș, 1979), (Ungureanu, 1978), (Zavate, 1979), (Tîrnoveanu, 1981), (Sabău, 1983) au demonstrat serologic că realizarea nivelului de portaj cronic HBs are loc preponderent la copii, comparativ cu dinamica ratei de contaminare a adulților, antigenemia HBs, înregistrată la copii în aceste studii, variază între 6,5% și 15%. Utilizarea chiar a ID ca metodă de detectare a antigenului indică o incidență de 6%, comparativ cu numai 1,5% la adulți, incidența care în metodele radioimune sau enzimatice se ridică la 13,3% (Ungureanu, 1979) sau 15% (Sabău, 1982).

Durata portajului este corelată de asemenea cu vîrsta la care s-a făcut infecția.



Scanned with OKEN Scanner

În studiul întreprins de Beasley (1982), persistența HBsAg a fost de 23% din cei contaminați în cursul studiului și de 86% la cei găsiți contaminați la inițierea lui, contaminare indusă cu mare probabilitate de mamă.

Inducerea portajului cronic de antigen la copiii infectați de către mame, este, în general, atribuită unei toleranțe mari a organismului față de HBV, determinată de imaturitatea imunologică a copilului, unor factori genetici, unor deficiențe a mecanismelor imune celulare sau a unei sinteze defectuoase a anti-HBs (Georgănescu, 1979).

Ipoteza după care imaturitatea imunologică a nou-născutului ar putea duce la instalarea portajului cronic nu este însă în concordanță cu diferențele marcate ale acestui portaj existente între copii născuți din mame infectate cu virus dar de rase diferite.

Diferențele genetice, luate de asemenea ca un singur element nu pot explica în întregime incidența portajului cronic la copii, istoria naturală a acestui fenomen fiind încă imperfect cunoscută (Bartolotti, 1981).

## 3.3. POPULAȚIA RECEPTIVĂ

### 3.3.1. RECEPTIVITATEA LA INFECȚIA PRODUSĂ DE VIRUSUL HEPATITEI B

Receptivitatea la infecția cu HBV este generală, dar evoluția variată a infecției este determinată de factori individuali, ca starea sistemului imunitar defensiv, sau o serie de factori de ordin fiziologic sau patologic.

Studiile întreprinse de Hoofnagle (1978, 1981) au arătat că aproximativ 30—45% din subiecții infectați cu HBV dezvoltă hepatită clinic manifestă, 5% devin purtători cronici de HBsAg și aproximativ jumătate prezintă infecții autolimitate (Fig. 4).

După Thomas (1983), infecția acută apare în 90% din cazuri, sindroamele clinice asociate acestei infecții fiind: infecția subclinică, hepatită autolimitată, hepatită fulminantă și necroză subacută, iar infecția cronică apare cu o incidență de 10% și poate evolua sub forma portajului cronic, fără modificări histopatologice, sau sub forma hepatitelor cronice. Pot apare de asemenea manifestări extrahepatice datorate complexelor imune, manifestări semnalate de foarte multe publicații inclusiv ale autorilor români (Belașcu, 1976), (Angheescu, 1977), (Barbu, 1977), (Negomireanu, 1976), (Domnișoru, 1979).

Receptivitatea populației față de infecția cu HBV mai este condiționată și de o serie de factori dinamizanți de ordin patologic: boala ulceroasă, diabetul, sifilisul, unele intoxicații, sau de o serie de factori fiziologici: lactația, graviditatea, surmenajul fizic, subnutriția, factori care pot contribui la ridicarea portajului după contaminare sau pot determina o evoluție mai severă a bolii.

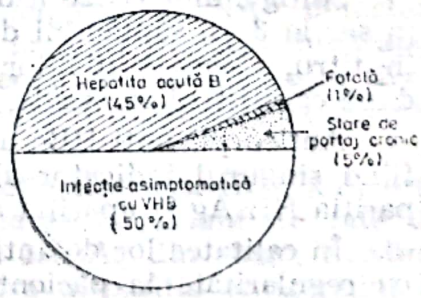



*Fig. 4* Ponderea infecțiilor cauzate de virusul hepatitei B (după Hoofnagle 1981).

### 3.3.2. RĂSPUNSUL ORGANISMULUI FAȚĂ DE CONTAMINAREA CU VIRUSUL HEPATITEI B

Răspunsul organismului la infecția cu HBV este variat. Sînt recunoscute mai multe modele de infecție. În principal, evoluția infecției poate fi autolimitată sau autoperpetuată. În prima eventualitate — care este și cea mai frecventă — are loc rezoluția completă atît a bolii, cît și a infecției, într-un interval de timp de aproximativ 6 luni. Într-o anumită proporție a cazurilor, evoluția este autoperpetuată: episodul inițial acut clinic manifest sau inaparent este urmat de persistența infecției. În infecția cronică, se deosebesc două variante: continuarea infecției inițiale cu cea a procesului patologic, corespunzător căreia, din punct de vedere patologic, apare BCF/HCP sau HCA/, caracterizată prin prezența markerilor multiplicării virale, și infecția cronică fără simptomatologie clinică, biochimică și fără substrat histopatologic semnificativ, în care unicul marker al infecției în curs este HBsAg. Aceste două variante nu sînt considerate ca două forme diferite, ci stadii succesive, procesul hepatitic cronic fiind urmat, după un anumit interval, de starea de purtător asimptomatic de virus (Hoofnagle, 1982, 1983).

După Anderson (1985) și Iwarson (1985), istoria naturală a infecției cronice cuprinde următoarele stadii: portaj cu funcții hepatice normale, portaj cu funcții hepatice modificate, hepatita cronică lobulară, hepatita cronică persistentă, hepatita cronică activă și ciroza. Motivele pentru care evoluția infecției se face spre una din modalitățile amintite nu sînt pe deplin elucidate, între cauzele care însă pot interveni în modificarea istoriei naturale a portajului cronic fiind subliniate: seroconversia HBeAg în anti-HBe, imunosupresia, tratamentul cu corticoizi, alcoolul, infecția simultană sau supraadăugată cu alte virusuri hepatice (Anderson, 1985).

Testarea markerilor HBV (HBsAg, HBeAg, anti-HBc IgM și IgG, anti-HBs și anti-HBe) și a indicatorilor multiplicării virale (HDNAP și DNA-HBV), permit identificarea diferitelor forme de manifestare și de evoluție ale infecției cu HBV.

În cazul infecției primare autolimitate, primul marker care se evidențiază în ser, la 6—12 săptămîni de la expunere (Krugman, 1970), uneori și mai devreme, la 1—2 săptămîni (Hoofnagle, 1978) este HBsAg. El rămîne detectabil în această formă de infecție o perioadă limitată de timp (în general 1—5 luni), dispariția antigenemiei HBs putînd precede, coincide sau urma dispariției fenomenelor clinice și biochimice ale bolii acute (Fig. 5).

Antigenul HBs se asociază cu prezența anti-HBc, care se detectează în ser la 3—5 săptămîni după apariția antigenemiei HBs, crescînd repede în titru. Concentrația lor scade la $^1/_3$—$^1/_4$ în primul an după infecție, după care titrul lor scade, dar persistă indefinit.

Anticorpii anti-HBc apar cu regularitate la orice persoană infectată, fiind singurul indicator al infecției, în perioada de „hiatus" dintre dispariția HBsAg și apariția anti-HBs.

În calitatea lor de anticorpi de fază acută, anti-HBc IgM se detectează cu regularitate la pacienții cu infecții acute B (Cohen, 1978), (Gerlich, 1980). Titrul lor descrește rapid după dispariția HBsAg la aproximativ 40% din cazurile cu infecție acută autolimitată; la restul, declinul este mai lent, 20% din bolnavi fiind pozitivi chiar la 2 ani de la debut (Ger-



Scanned with OKEN Scanner

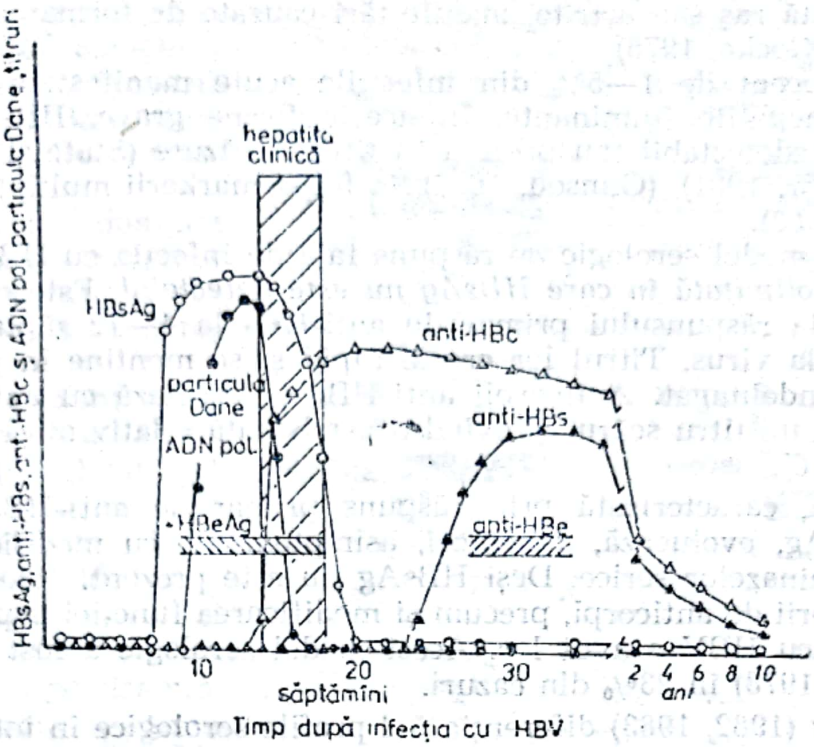



*Fig. 5* Dinamica markerilor serologici ai virusului hepatitei B în infecția autolimitată HBsAg pozitivă (după Robinson 1983).

lich, 1980). Acest tip de anticorpi reprezintă un important element de diagnostic diferențial între formele acută și cronică ale infecției (Bänninger, 1983).

Antigenul HBe devine detectabil la scurt timp după HBsAg (Aikawa, 1978), (Krugman, 1979), imediat după creșterea transaminazelor serice. Metodele fine de detectare ale acestui marker, în special HPR și RIA, au demonstrat că HBeAg apare simultan sau la interval de cîteva zile după HBsAg, titrul său crescînd și descrescînd, în general, praralel cu al HBsAg.

Frecvența HBeAg descrește constant după 10 săptămîni de la debut, dispărînd din ser înaintea HBsAg. Pacienți cu evidențe pozitive pentru HBeAg mai mult de 10 săptămîni de la debut se consideră a avea infecție persistentă (Aldershvile, 1980). Prezența lui se corelează cu existența unei cantități mari de virus, cu o activitate HDNAP mare.

Anticorpii anti-HBc apar imediat după eliminarea antigenului omolog din ser și persistă 1—2 ani, după rezoluția infecției.

Un al treilea marker, în ordinea apariției, este HDNAP detectată prin activitatea DNA polimerazică a serului, la scurt interval după apariția HBsAg. Concentrația ei maximă este remarcată în incubația tîrzie a hepatitei B, după care nivelul scade, descreșterea coincizînd cu debutul clinic al bolii (Kaplan, 1974).

Ultimul marker în această formă de infecție sînt anti-HBs, anticorpi care se mențin timp îndelungat indicînd starea de imunitate față de reinfecție. Ei pot fi detectați după dispariția HBsAg din sînge, existînd de multe ori un interval de cîteva luni între dispariția antigenului și apariția anticorpilor omologi. La aproximativ 10% din pacienții cu antigenemie tranzitorie, anti-HBs nu sînt detectați. Ei se mai pot decela și concomitent cu antigenemia HBs, înainte de debutul clinic, la pacienți



Scanned with OKEN Scanner

care dezvoltă raș sau artrite, manifestări cauzate de formarea complexelor imune (Gocke, 1975).

Un procent de 1—5% din infecțiile acute manifestate pot evolua sever, ca hepatite fulminante. În aceste forme grave, HBsAg este de multe ori nedetectabil sau prezent în titruri scăzute (State și Voiculescu, 1977), (Tabor, 1981), (Gimson, 1983), la fel și markerii multiplicării virale (Bréchot, 1983).

Un alt model serologic de răspuns față de infecția cu HBV este acea *infecție autolimitată în care HBsAg nu este detectabil.* Este caracterizată prin apariția răspunsului primar de anti-HBs la 4—12 săptămîni de la expunerea la virus. Titrul lor crește rapid și se menține în platou timp destul de îndelungat. Anticorpii anti-HBc se asociază cu anti-HBs, primii fiind la un titru scăzut și avînd o persistență relativ mică (Hoofnagle, 1978), (Fig. 6).

Infecția, caracterizată prin răspuns primar de anti-HBs fără prezența HBsAg, evoluează, de obicei, asimptomatic, cu modificări minore ale transaminazelor serice. Deși HBsAg nu este prezent, detectarea celor două categorii de anticorpi, precum și modificarea funcției hepatice indică că infecția cu HBV a avut loc. Acest model serologic a fost detectat de Hoofnagle (1978) în 23% din cazuri.

Overby (1982, 1983) diferențiază 4 profile serologice în infecția acută:

— Profilul în care sînt prezente simultan, pentru o perioadă scurtă de timp, antigenele HBs, HBc, HBe, dispariția ultimului fiind urmată de seroconversie. Anticorpii anti-HBc se pot pune în evidență relativ devreme, iar anti-HBs apar tîrziu, după eliminarea HBsAg. Toate cele trei categorii de anticorpi au o persistență îndelungată;

— Al doilea profil este similar cu primul, singura deosebire fiind o întîrziere a seroconversiei anti-HBe;

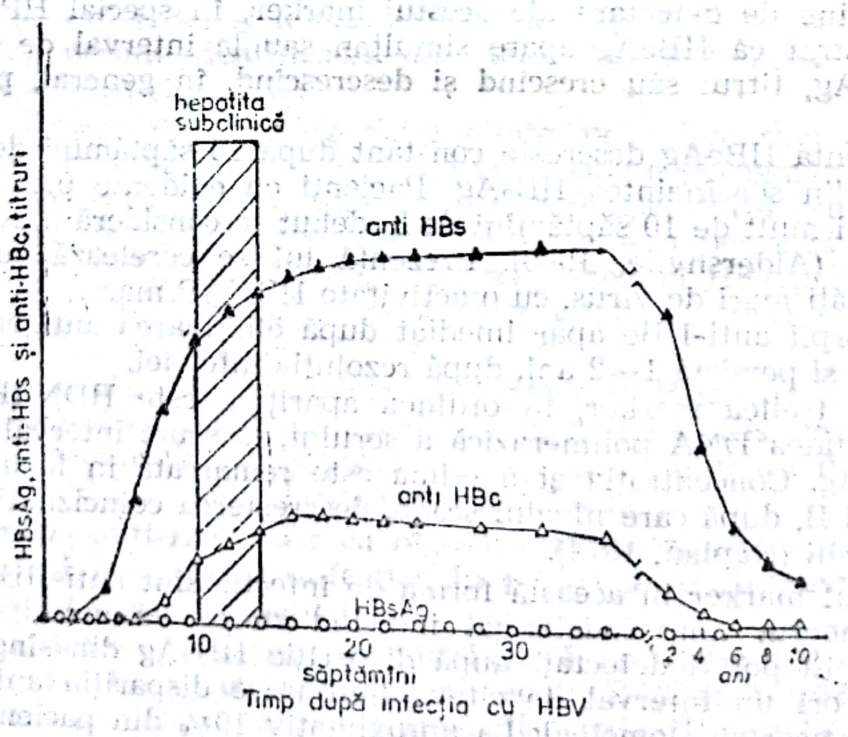



*Fig. 6* Markerii serologici ai virusului hepatitei B în infecția primară fără HBsAg detectabil (după Robinson 1983).



Scanned with OKEN Scanner

— Profilul caracterizat prin prezența de scurtă durată a anti-HBe comparativ cu anti-HBc și anti-HBs;

— Profilul dominat de persistența anti-HBc comparativ cu ceilalți anticorpi, care sînt tranzitorii (Fig. 7).

Din 149 pacienți acuți investigați de Mushahwar (1981), 117 (80%) au fost clasificați în una din cele 4 categorii, cele mai frecvente profile fiind profilele 1 și 2 (75,2% și 20,5%).

*Infecția persistentă.* Pacienții care rămîn HBsAg pozitivi după 20 de săptămîni sau mai mult de la infecția primară devin purtători cronici.

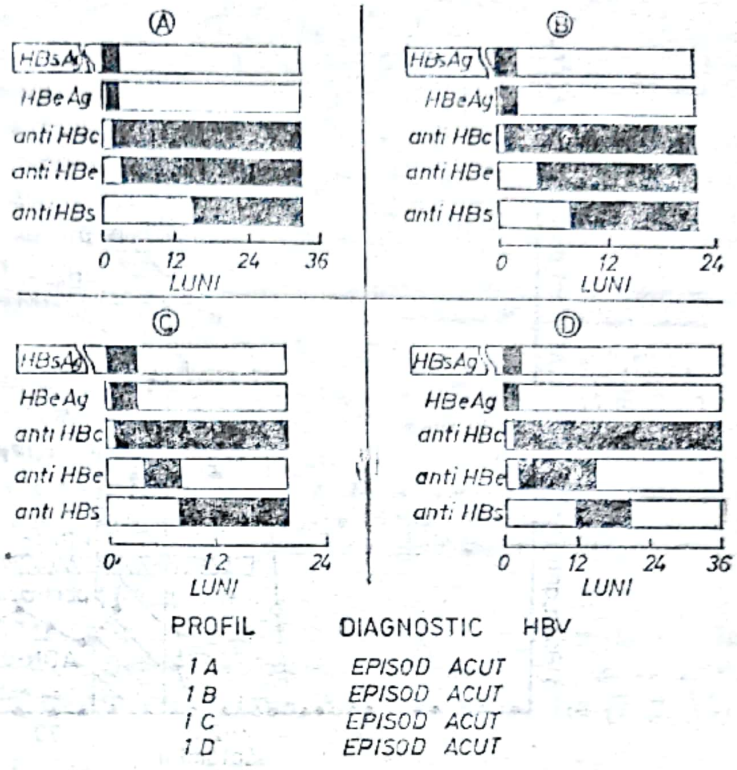



*Fig. 7* Profile serologice ale markerilor virusului hepatitei B în infecția acută (după Overby 1982).

Starea de portaj cronic de HBsAg se caracterizează prin prezența HBsAg la un titru ridicat (peste 100 µg/ml).

Antigenul HBe se asociază cu HBsAg la 1/4—1/6 din pacienți, avînd titruri ridicate (Nielsen, 1974), (Aikawa, 1978), (Krugman, 1979) și o persistență mare, dar o durată mai mică ca a HBsAg. Poate fi observată și seroconversia anti-HBe însă, în majoritatea cazurilor, acești anticorpi sînt complexați cu HBeAg. Există în infecțiile persistente o strînsă corelație între prezența HBeAg, activitatea HDNAP din ser și virionii compleți (Nielsen, 1973), (Robinson, 1975). Astfel, DNAP a fost evidențiată în 50% din infecțiile persistente, 5—10% din pacienți avînd nivele foarte ridicate (Robinson, 1975). Toți pacienții cu activitate DNAP în ser au avut și HBsAg intrahepatic. În infecțiile persistente se găsesc anti-HBc la titruri ridicate, anti-HBc IgM fiind depistați o perioadă lungă de timp (Gerlich, 1980).

Persistența anti-HBc și anti-HBe ridică problema dacă toleranța imunologică față de antigenele omoloage nu ar contribui la inducerea infecției persistente (Robinson, 1981).

Anticorpii anti-HBs neasociați altor markeri nu sînt puși în evidență în infecția persistentă sau se găsesc sub forma complexelor imune (Lambert, 1981), (Fig. 8).

În rare cazuri, la purtătorii cronici cu nivel scăzut de antigen, HBsAg nu se evidențiază serologic, în asemenea situații sînt prezenți însă anti-HBc la titruri mari (Hoofnagle, 1974).

În cadrul infecției cronice, apar trei profile serologice (Mushahwar, 1981), (Overby, 1981, 1983):

— Profil caracterizat prin prezența HBsAg și a HBeAg cu o persistență de ani de zile, asociați cu anti-HBs;



Scanned with OKEN Scanner

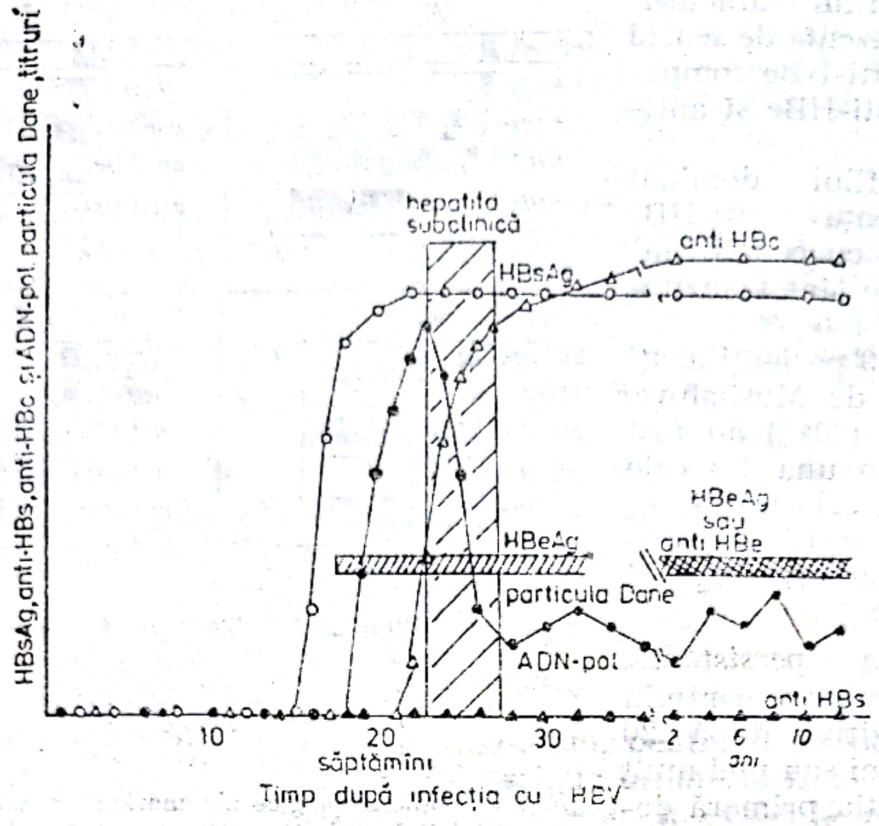



*Fig. 8* Dinamica markerilor serologici ai virusului hepatitei B în infecția persistentă (după Robinson 1983).

— Profil în care alături de HBsAg și anti-HBc apar anti-HBe prin seroconversie;

— Profil în care HBsAg și HBeAg persistă ani de zile, anti-HBe apărînd tîrziu (Fig. 9).

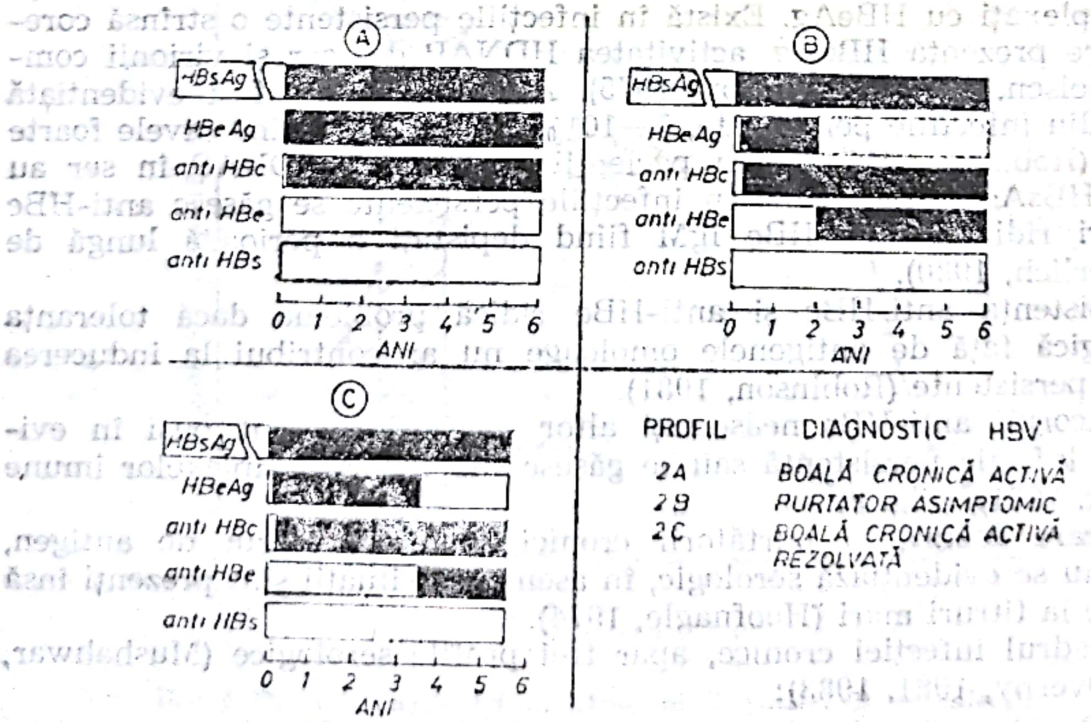



*Fig. 9* Profile serologice ale markerilor virusului hepatitei B în infecția cronică (după Overby 1982).



Scanned with OKEN Scanner

Aceste modele serologice au fost urmărite de Mushahwar (1981) la 32 pacienți cu BCF sau portaj cronic. Jumătate dintre ei au avut antigenemie HBs persistentă, însoțită de prezența HBeAg și de valori ridicate ale transaminazelor serice (profilul 1), iar 15 pacienți au fost etichetați ca purtători sănătoși, asimptomatici. La aceștia HBeAg a durat un an, apărînd ulterior seroconversia anti-HBe (profilul 3).

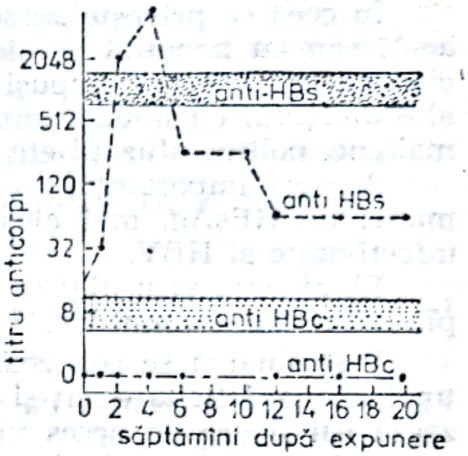



*Fig. 10* Răspunsul secundar de anticorpi după administrarea de ser HBsAg pozitiv (după Hoofnagle 1978).

Experimentele efectuate pe voluntari i-au permis lui Hoofnagle (1978) să caracterizeze, pe lîngă răspunsul primar de anticorpi, și un răspuns secundar, respectiv un răspuns primar de imunizare. Răspunsul secundar de anticorpi se caracterizează prin apariția celor două tipuri de anticorpi — anti-HBs și anti-HBc — ca o consecință a imunizării la HBsAg a acelor persoane care aveau anterior un nivel de anticorpi. Asocierea acestor doi markeri denotă imunitate față de reinfecție (Fig. 10).

### 3.3.3. HEPATITA VIRALĂ B, INFECȚIE NOSOCOMIALĂ MAJORĂ

Astăzi în era perfecționării continue a tehnicilor de diagnostic și tratament, infecțiile nosocomiale în general cunosc o recrudescență care face să li se atribuie un caracter universal, fiind considerate o problemă majoră de sănătate publică pe plan mondial.

Interesul deosebit pentru studierea acestor infecții este determinat de creșterea continuă a morbidității și mortalității prin infecții nosocomiale, de implicațiile economice și etice ale acestora, cît și de eficiența, relativ limitată, a măsurilor preconizate în acest sens.

În condiții necorespunzătoare de organizare, funcționare sau dotare a unităților spitalicești, pot cauza infecții cu caracter nosocomial virusuri ca: HBV, VNANB, citomegalic, Epstein-Barr, herpetic, adeno, sincițial, gripal, paragripal, rota, parvo, Coxsackie, virusurile febrelor hemoragice etc. (Duca, 1981).

Deși încă cu 30 de ani în urmă existau date epidemiologice care implicau hepatita virală între infecțiile de spital, numai descoperirea HBsAg, precum și perfecționarea tehnicilor de decelare a markerilor HBV în sînge sau alte produse au permis aprecierea corectă a riscurilor pe care infecția cu HBV o are în mediul spitalicesc.

Infecția cu HBV în mediul de spital este favorizată de cei trei factori determinanți ai procesului epidemiologic: existența în spital a numeroase *surse epidemogene*, reprezentate de bolnavii acuți sau cronici; prin existența a multiple *căi de transmitere* percutane și nepercutane, realizate de investigații diagnostice sau terapeutice sau de contactul fizic de la persoană la persoană; prin existența unei *rezistențe scăzute* a bolnavilor, datorită bolii de fond pentru care se internează, tratamentului instituit sau datorită unor afecțiuni însoțite de deficiențe imune.



Scanned with OKEN Scanner

În ceea ce privește *sursele epidemogene*, un rol major îl au bolnavii acuți sau cu hepatită cronică HBsAg pozitivi, precum și cei cu insuficiență renală cronică, supuși dializei, bolnavii cu leucemii, sindrom Down, alte afecțiuni cu imunocompetență alterată, bolnavii psihici, cu afecțiuni maligne, politransfuzații etc., frecvent purtători de virus.

Aceeași importanță, ca izvor epidemogen, o au purtătorii asimptomatici de HBsAg, mai ales dacă sînt deținători și de alți markeri de infectivitate ai HBV.

Eliminarea virusului se face practic prin orice lichid biologic, sîngele plasîndu-se pe primul loc.

Diseminarea se realizează atît pe căi naturale, mai ales în condițiile unei igiene deficitare, cît și artificial prin manopere medicale, care realizează căi libere de acces virusului. Astfel, mîinile neîngrijite, obiectele contaminate pot media frecvent transmiteri ale HBV, fiind posibilă, de asemenea, diseminarea prin aerosoli, mai ales în unități de hemodializă sau în laboratoare cu profil serologic sau hematologic.

Instrumentarul medical, aparatura de mare diversitate, în condițiile unor frecvente manopere medicale, reprezintă, în cazul unei sterilizări incorecte, suporturi materiale frecvente ale transmiterii virusului.

Bineînțeles, pericolul cel mai mare îl au transfuziile cu sînge contaminat.

Procesul de transfer al virusului este facilitat, între altele, și de dozele infectante mici necesare inducerii bolii, de rezistența marcată a acestui virus în mediul de spital, de rezistența lui la agenți chimici, de nerecunoașterea de către personalul medical a valorii preventiale a igienei și dezinfecției (Duca, 1981).

Mecanismul de contaminare în unitățile de spital se realizează prin inoculări percutane accidentale, prin instrumente sau obiecte infectate, prin excoriații tegumentare, stropirea accidentală cu sînge a mucoaselor oculară sau bucală, prin ingerarea de ser în timpul pipetării, prin intermediul aerosolilor etc.

Este, în general, recunoscut că sîngele constituie vehiculul cel mai frecvent încriminat, nu numai în centrele de recoltare și prelucrare a sîngelui sau unități de dializă, dar și în celelalte unități medicale unde se practică manopere în care se ajunge în contact cu sîngele.

Riscul de infecție este greu evitabil dat fiind contacul nemijlocit cu produsul contaminat și imposibilitatea de a se recunoaște probele purtătoare de virus în momentul manipulării (Rozen, 1976).

Excretele bolnavilor de hepatită acută constituie un risc ceva mai redus de contaminare, nu numai din cauza cantității reduse de virus pe care alte secreții în afara sîngelui le conțin, dar mai ales datorită măsurilor de precauție luate de personalul unităților de hepatologie și boli infecțioase.

Pentru personalul medical care respectă regulile de igienă individuală, contactul direct cu bolnavul nu constituie un factor major de transmitere a hepatitei (Pattison, 1975).

În ceea ce privește *organismul receptiv*, trebuie menționat că riscul infecției cu HBV în mediul de spital se îndreaptă în primul rînd către cadrele sanitare (risc de boală profesională), pe locul doi plasîndu-se pacienții a căror receptivitate este crescută prin deficiențele imunitare existente (risc de infecție nosocomială).



Scanned with OKEN Scanner

Evaluarea contaminării cu HBV la cadrele medicale se poate realiza prin:

— Aprecierea morbidității prin hepatită acută;
— Determinarea markerilor serologici ai HBV;
— Aprecierea densității surselor de infecție cu HBV din spital;

### 3.3.3.1. Aprecierea morbidității prin hepatită virală la personalul medical

Încă în anul 1951, Trumbull și Greiner au semnalat apariția a 16 cazuri de hepatită serică la personalul medical de la un centru de recoltare și conservare a sîngelui.

Byrne (1966) a constatat o incidență a hepatitei virale de 69‰ în rîndul personalului medical, în contrast cu numai 15‰, incidență remarcată la populație, în general, în timp ce Grist (1980) a notat o incidență mai mică, de numai 29‰.

În anul 1972, Grady a publicat un studiu efectuat la 11 spitale, remarcînd că, din cele 26 persoane care, între anii 1969 și 1971, au avut hepatită, 65% au fost pozitivi pentru HBsAg și au contractat infecția în cursul activității medicale.

Un procent de 44,7% din hepatitele urmărite de Fengler (1981) și ²/₄ din 1223 hepatite studiate de Wiese (1985) au fost etichetate ca infecții nosocomiale, în conexiune cu activitatea medicală.

Rata de atac a hepatitei B la personalul medical variază în limite largi, între 2,6% și 47% (tabelul 13).

*Tabelul 13*

**Hepatita virală la personalul medical**

| Autorul | Categoria investigată | Rata de atac a hepatitei (%) |
|---|---|---|
| Madsen (1952) | medici și surori | 10,4 |
| Frieberger (1957) | medici | 16,8 |
| Mannback (1957) | surori | 0,7—4,3 |
| Anghelescu (1960) | medici și personal de îngrijire | 15,5 |
| Calomfirescu (1962) | medici și personal mediu | 11,5 |
| Garibaldi (1967) | personal unități dializă | 3,4 |
| Marmion (1972) | personal unități dializă | 47,0 |
| Driggs (1973) | personal unități dializă | 2,5—10,0 |
| Lo Grippo (1973) | personal laborator | 7,4 |
| Berris (1974) | medici stomatologi | 6,3 |
| Williams (1974) | personal unități dializă | 15,5 |
| Feldman (1975) | medici stomatologi | 6,7 |
| Mosley (1975) | medici stomatologi | 4,5 |
| Trepo (1975) | medici | 15,0 |
| Snydman (1976) | medici și personal tehnic | 19,0 |



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 13 (continuare)*

| Autorul | Categoria investigată | Rata de atac a hepatitei (%) |
|---|---|---|
| Tzuket (1976) | medici stomatologi | 20,0 |
| Pantelick (1981) | medici şi personal auxiliar | 1,2 |
| Trepo (1981) | medici | 13,9—14,1 |
| Callemder (1982) | personal unităţi hepatologie | 29,6 |
| Hanson (1983) | personal laborator | 33,5—34,6 |
| | personal unităţi dializă | 12,0—25,4 |
| | personal unităţi chirurgie | 7,6—9,0 |
| | personal unităţi reanimare | 3,5—4,3 |
| Pardo (1985) | medici şi personal mediu | 6,6 |
| Osterholm (1985) | medici şi personal mediu | 0,08—0,12 |

Din observaţiile lui Grist (1973) reiese că un număr de 58 cadre medicale de la 285 laboratoare de hematologie au făcut hepatită acută, morbiditatea fiind mai mare la cadrele medii (550‰) decît la medici (380‰).

Pe profile, rata de atac a fost mai mare la cadrele de la prosectură, urmate de cele de la laboratoarele clinice cu profil de hematologie şi bacteriologie (Grist, 1978, 1980, 1981).

După Lo Grippo (1973), incidenţa hepatitei acute la personalul laboratoarelor de hematologie din SUA a fost de 7,4% faţă de 5,2% la laboratoare asemănătoare din Europa. Morbiditate crescută prin VH în laboratoarele clinice cu profil de hepatologie a fost remarcată de Sutnick (1971), Mayumi (1973).

Creşterea numerică a centrelor de recoltare şi conservare a sîngelui şi a unităţilor de dializă a dus inevitabil la apariţia unor episoade epidemice de hepatită virală, nu numai între pacienţii vulnerabili prin transfuzii, dar şi în rîndul cadrelor sanitare, rata îmbolnăvirilor la aceştia din urmă fiind de 2,5—10% (Briggs, 1973), (Pantelich, 1981).

Raportul prezentat de Asociaţia Europeană de Dializă şi Transplant din 1972 a subliniat faptul că 47% dintre centrele de dializă din Europa au înregistrat cazuri de hepatită B, 10% dintre unităţi au avut izbucniri epidemice, cu o mortalitate uneori ridicată (Marion, 1972).

Pînă în jurul anului 1975, incidenţa hepatitei B în centrele de dializă a atins 5200‰ pe an (Sydman, 1977), incidenţă care a scăzut ulterior, treptat. În studiul întreprins de Osterholm (1985), între 1974—1983, cea mai ridicată incidenţă (418‰) a fost remarcată în 1975, cea mai mică (16‰) în 1983.

Episoade de VH în asemenea unităţi au fost semnalate în mai multe ţări: Anglia (Jones, 1967), Suedia (Ringerts, 1969), SUA (Blumberg, 1973).

Bryan (1976) a descris o epidemie de hepatită B la personalul unui spital de pediatrie în care au fost implicaţi 5 medici şi 5 surori, care au contractat boala de la un copil cu anemie aplastică, purtător cronic de HBV.

În ţara noastră, cercetările efectuate de către Anghelescu (1960) şi de Calomfirescu (1962) au semnalat riscul profesional al acestei afecţiuni pentru cadrele medicale.



Scanned with OKEN Scanner

Voiculescu (1960) a constatat o proporție de 15,5% a hepatitei la personalul care a venit în contact cu bolnavii de hepatită și de 4% la personalul sanitar din alte secții ale aceluiași spital.

După Calomfirescu (1962), rata hepatitei la cadrele medicale a fost de 11,5%, în comparație cu 2,9% la populația adultă din același teritoriu.

Analizînd factorii de risc care duc la apariția VH, autorul subliniază că frecvența cea mai mare a îmbolnăvirilor a fost înregistrată la personalul care manipula sînge, comparativ cu personalul care a venit în contact cu bolnavii acuți.

Apăteanu (1971) subliniază, de asemenea, riscul mare de contaminare cu HBV la personalul care manipulează sînge, incidența hepatitei în rîndul cadrelor sanitare de la centrele de transfuzii fiind de 8,4 ori mai mare decît cea remarcată la populația în general și de 6 ori mai mare decît la donatori.

Constantinescu (1971), urmărind sistematic apariția îmbolnăvirilor de VH la diferite categorii de cadre sanitare, reușește să stabilească riscul de contaminare după profilul serviciului spitalicesc: proporția cea mai mare de îmbolnăviri s-a constatat la secțiile de obstetrică și ginecologie (3,12% la medici, 3,13% la surori și moașe și 0,9% la personalul auxiliar), urmată de cea a personalului de la secțiile de chirurgie (1,10%) și de boli infecțioase (0,9%).

Între unitățile în care s-au înregistrat frecvent cazuri de hepatită B la personalul medical amintim unitățile de chirurgie, stomatologie, pediatrie, laboratoarele clinice (Calomfirescu, 1962), (Balș, 1974).

Hepatita B la personalul cu profil stomatologic este un accident frecvent de muncă, datorită deselor răniri ale mîinilor sau stropirii mucoasei conjunctivale și nazale cu saliva sau sîngele persoanelor deținătoare de virus.

Scheller (1975) găsește o incidență a VH de 4,5 ori mai mare la stomatologi decît la populația în general, Mosley (1975) raportează o frecvență de 4,5%, iar Feldman (1975) de 6,7%, de 3 ori mai mare decît la juriști.

Analizînd spectrul infecțiilor cauzate de HBV la 51 cadre medicale, Callender (1982) notează 3 cazuri de portaj asimptomatic de virus, 7 cazuri de hepatită fulminantă, 13 cazuri de hepatită autolimitată acută, 6 cazuri de hepatită cronică și 7 cazuri de CHP.

### 3.3.3.2. Incidența markerilor serologici ai virusului hepatitei B la personalul medical

După anii '70 au fost întreprinse o serie de studii privind prevalența și incidența markerilor serologici ai HBV la personalul sanitar.

Prevalența globală a acestora este cuprinsă între 6,7% și 40%, în cazul existenței unui singur marker al virusului (Dienstag, 1982), (Goudeau, 1982), (Grady, 1982), (Sampliner, 1983), (Alter, 1984) și între 0,58% și 2,4% pentru HBsAg (Hanson, 1981), (Dienstag, 1982), (Goudeau, 1982), raportul personal medical-populația martor fiind de 1,9—5,3 pentru prezența unui marker și de 1,2—5 pentru HBsAg (Saraux, 1985).



Scanned with OKEN Scanner

Cercetări ceva mai vechi (Lewis, 1973), efectuate pe cadre de spital și grupe de control, au arătat că incidența HBsAg nu diferă semnificativ la cele două grupe, în schimb frecvența anti-HBs este de 2 ori mai mare la personalul sanitar. Acest fapt denotă o expunere crescută a personalului sanitar la infecții cu HBV, care evoluează, de obicei, asimptomatic (Lemmer, 1984), fiind urmate de seroconversie anti-HBs (Skinhoj, 1984).

Studiul cuprinzînd 5697 cadre medicale, întreprins de Maynard (1978), indică o antigenemie HBs de 0,6%. Seropozitivitatea pentru HBsAg, găsită de Trepo (1981) a fost de 4 ori mai mare la cadrele medicale decît la donatorii de sînge, iar rata totală de contaminare cu HBV notată de Sikuler (1978) la 389 cadre de spital a fost de 2 ori mai mare decît la populație, în general.

Prezența markerilor unei infecții B anterioare (anti-HBs și anti-HBc) a fost urmărită de mai mulți autori, fiind înregistrate valori ridicate, pînă la 63% (Gerlich, 1977), (Sansonno, 1980), (Grady, 1982), (Hanson, 1983), (Tong, 1984), (Hovig, 1985), (Storch, 1985), (Kashiwagi, 1986), iar rate totale de infecție, cuprinse între 10—70%, au fost semnalate de Kessler (1983), Kunches (1983), Angulo (1984), Berry (1984), Ma (1984), Osterholm (1984), Kashiwagi (1985), Ruiz (1986), Techapaitoon (1986).

*Prevalența markerilor HBV, legată de serviciul spitalicesc și de categoria profesională a personalului.*

Unele studii au căutat să evalueze prevalența markerilor HBV din unitățile spitalicești în totalitatea lor. Astfel, studiul lui Dienstag (1982), efectuat la un spital din SUA, cel efectuat de Goudeau (1982) în Franța au relevat o prevalență semnificativ mai mare, atît a HBsAg cît și a totalului markerilor virali, la cadrele de spital față de martori.

În unitățile de spital cu „risc mare" de contagiune cu HBV (unități de dializă, reanimare, laboratoare clinice etc.), prevalența HBsAg este de 4—6 ori mai mare decît la grupul de control. Pentru servicii cu „risc mediu" (unități chirurgicale, de pediatrie sau medicină internă), prevalența HBsAg este similară cu cea găsită la populație, în general, dar rata totală de infecție (ansamblul markerilor virali) este semnificativ crescută (Goudeau, 1982), (Szmuness, 1982).

Riscul de contaminare cu HBV este diferențiat, depinzînd și de specificul activității medicale.

Cifrele rezultate din cercetările efectuate în vederea identificării categoriilor de funcții cu eventual risc de dobîndire a hepatitei B nu pot avea însă un caracter indicativ.

Aceste comunicări provin din areale cu grade variate de răspîndire a HBV, se adresează unor categorii profesionale medicale fără a face distincție între munca din spital și viața particulară care oferă, de asemenea, posiblități de contaminare, utilizează criterii variate de apreciere a contaminării cu HBV și metode diferite de testare a markerilor virali, motiv pentru care compararea datelor este dificilă și pasibilă de concluzii false.

Este însă unanim acceptat faptul că personalul medical cel mai expus contaminării este acela care vine nemijlocit în contact cu sîngele și derivatele acestuia: tehnicienii din unitățile de dializă și băncile de sînge, personalul laboratoarelor de biochimie și serologie, infirmierele și surorile din unități de urgență, reanimare, tehnicienii transfuzori, infirmierele în general, medicii etc.

Lander (1972) indică o prevalență a anti-HBs la cadrele care vin în contact cu sînge de 14,8% față de 11,4% la alte categorii de personal.



Scanned with OKEN Scanner

Pattison (1975) a arătat că 18,9% dintre persoanele care au avut mai frecvent contact cu sînge au fost pozitive pentru sistemul „s", spre deosebire de numai 11,4% din cei fără expunere directă la produse de sînge.

Aceste constatări concordă cu rezultatele studiului efectuat de Sabău (1977), pe 544 seruri provenite de la cadre medicale grupate pe grade diferite de expunere la HBV, care indică un procentaj de HBsAg de 3,5% și o incidență a anti-HBs de 16,2%, pentu persoanele supuse riscului maxim de contaminare și care lucrează nemijlocit cu produse de sînge, comparativ cu 2,2% antigen și 4,4% anticorpi, valori înregistrate la personalul administrativ.

Studiind gradul de contaminare cu HBV a personalului din unități de fracționare a plasmei, Frosner (1975) găsește o incidență anti-HBs de 82% la cei care permanent vin în contact cu plasma, de 56% la cei care ocazional lucrează cu plasmă și de 24% la cei care nu au asemenea contact.

O corelație similară a fost notată de Goméz (1975) și de Pattison (1973), care observă pentru unități de hemodializă o rată de infecție totală de 36%, de peste 3 ori mai mare decît la alte categorii de personal medical. Aceleași rate înalte de contaminare au mai fost semnalate de Carreno (1981).

La personalul medical și paramedical al unității de dializă a spitalului „Dr. C. Davila" București, Ursea (1978) înregistrează un singur caz HBsAg pozitiv din cele 11 cadre (9%), proporție care se înscrie în limitele comparabile cu cele comunicate în SUA (Schiff, 1975), dar mai mică decît în alte țări europene.

Apreciind prevalența HBsAg și anti-HBs la 451 cadre medicale din mai multe centre de dializă, Szmuness (1974) găsește evidențe pozitive de infecție cu HBV, traduse prin o pozitivitate a HBsAg de 2,4%, respectiv 31,3% pentru anti-HBs.

Investigarea care a inclus 1026 centre de dializă, totalizînd 25.260 cadre medicale, efectuată în cadrul programului CDC (Alter, 1984) a remarcat, în ultimii ani, o scădere a incidenței și prevalenței HBsAg și anti-HBs. Totuși, serpozitivitățile pentru anti-HBs rămîn ridicate, de pînă la 20% după Leers (1975), Burrel (1976), Grist (1981), Sampliner (1983), Bales (1984), Ruiz (1986), la personalul laboratoarelor clinice, comparativ cu 11% la personalul altor secții și 6% pentru cel administrativ, valoarea maximă de 40% fiind semnalată pentru laboratoarele de biochimie.

Confirmarea acestor date o aduce Taylor (1984), care arată corelația dintre incidența anti-HBs și gradul de contact cu sîngele și derivatele lui, în sensul că 81% din persoanele cu contact direct și prelungit au prezentat evidențe de contaminare, față de 55% la cei cu contact intermitent și de 18% la persoanele fără contact sau cu contact sporadic cu aceste produse.

Rezultatele lui Shikata (1981), întreprinse pe 1239 cadre medicale și nemedicale, relevă o antigenemie HBs de 1,7% și o seropozitivitate pentru anti-HBs de 13,3%, indicele de contaminare cel mai ridicat fiind la medici (HBsAg 2,6% și anti-HBs 18,4%) și surori (HBsAg 2,2% respectiv anti-HBs 17,4%).

Comparativ cu incidențele înregistrate de Shikata (1981), Maynard (1978), Strauss (1983) și Valenzuela (1986), remarcă cifre mai ridicate, în medie 18%, mai mari la chirurgi și infecționiști.



Scanned with OKEN Scanner

În studiul efectuat de Trepo (1981), ierarhizarea seropozitivității HBsAg la medici, în funcție de specialitatea medicală, a fost următoarea: 28% pentru chirurgi, 27% pentru infecționiști, 21% pentru pediatri, 18% pentru internişti și 3,2% la psihanaliști.

Incidența posesorilor de HBsAg la personalul medical investigat la noi în țară de Ivan (1975) (1985) a atins 3,27%, valori mai ridicate estimînd Bențe (1979) la salariații secțiilor de boli infecțioase (20%) și ai laboratoarelor clinice (18,2%).

Urmărind serologic 153 cadre sanitare, Berca (1976) remarcă o incidență a HBsAg de 7,11% pentru secțiile de chirurgie și medicină internă și de 13% pentru secțiile de patologie infecțioasă.

Studiind riscul de contaminare cu HBV în cadrul laboratoarelor clinice, Rozen (1976) și Babeș (1979) au demonstrat că riscul este maxim pentru secțiile de biochimie și serologie.

Din cele 1452 seruri prelucrate în cadrul laboratoarelor clinice, testate de Sabău (1982), 10,12% au fost contaminate cu HBV, valorile cele mai ridicate de seruri pozitive provenind de la laboratoarele de serologie și biochimie. Aceste date confirmă rezultatele lui Rozen (1976).

Infecția cu HBV apare ca un risc important pentru medicii stomatologi, ca avînd frecvențe mult mai mari la această categorie de cadre sanitare, comparativ cu alte profesii medicale sau nemedicale (Feldman, 1975), (Mosley, 1975), (Scheller, 1975), (Schentz, 1981), (Bennett, 1985), (Ruiz, 1986).

Anchetele epidemiologice efectuate de Mosley (1975), Zourbas (1985), la stomatologi, au relevat că 10—12,7% deținеau anti-HBs, frecvența infecției cu HBV crescînd paralel cu anii de practică.

Un studiu asemănător a fost întreprins de Smith (1976) pe 299 stomatologi, seropozitivitatea pentru infecția cu HBV fiind de 16%, aproximativ de 4 ori mai mare decît cea existentă la donatori.

În scopul de a preciza riscul de contaminare cu HBV în timpul studiilor, Sabău (1979) a urmărit antecedentele de hepatită, incidența HBsAg și a anti-HBs la un grup de studenți stomatologi, comparînd rezultatele cu cele obținute la studenți cu profil de medicină generală și cu cele de la persoane sănătoase neselectate de aceeași vîrstă și sex. Nu s-au remarcat diferențe semnificative în ceea ce privește incidența hepatitei și a portajului cronic HBs între cele două grupe de studenți, în schimb, nivelul anti-HBs la studenții stomatologi a fost mai ridicat (10,8% comparativ cu 4%).

Factorii care influențează prevalența și incidența HBV la personalul medico-sanitar pot fi clasificați în: (Saraux, 1985)

a/ *Factori profesionali:*

— Densitatea surselor de contagiune din spital;

— Condițiile de muncă;

— Frecvența contactelor cu sînge și derivate de sînge, respectiv a accidentelor de muncă, prevalența markerilor serologici ai HBV crescînd semnificativ după expuneri accidentale percutane;

— Numărul anilor de prestare a activității medicale, mai ales în aceeași specialitate. Spre deosebire de incidența hepatitei acute B, care scade cu vechimea în activitatea medicală (Crosnier, 1981), prevalența



Scanned with OKEN Scanner

markerilor virali crește. La subiecți cu contacte frecvente cu sînge, prevalența trece de la 5% (prevalență remarcată la populație, în general) la 19%, la finele primului an de activitate medicală, la 30,9% peste 10 ani (Dienstag, 1982). La stomatologi (Mosley, 1975) prevalența HBsAg crește de la 0,1—0,15% (grupul martor) la 0,4%, în primul deceniu de activitate, și la 1,1% peste 30 de ani; pentru ansamblul markerilor, prevalența crește de la 4,3% la 5,8%, în primii 10 ani, și la 21,8%, peste 30 de ani. De aceeași manieră crește și prevalența anti-HBs de la 3,54% la 9,4%, la 2 ani, și la 26%, peste 35 de ani.

La o rată totală de contaminare cu HBV a cadrelor medicale de 41,6%, Yeoh (1984) menționează că 29,9% au prezentat markerii virali înainte de angajare în sectorul medical, incidența lor crește la 38,7% între 0—5 ani, la 50,8% între 5—10 ani și la 61,9% peste 10 ani de activitate medicală în aceeași specialitate.

Din cele 11 cadre medicale contaminate cu HBV și urmărite de Hanson (1983) au contractat infecția, în primul an al activității medicale, 2 cadre (18%), 5 cadre (46%) între 1—3 ani și 4 persoane (36%) după o activitate de peste 3 ani;

— Vîrsta personalului medical. Prevalența markerilor HBV crește cu vîrsta salariaților. Astfel, pentru anti-HBs, ea crește de la 10%, la 30 de ani, la 22,2%, la vîrsta de 60 de ani, în timp ce la populația martor, creșterea este mai mică, de la 2,1% la 4,3% (Denes, 1978). Rezultatele lui Dienstag (1982) confirmă aceste date, arătînd o creștere a prevalenței anti-HBs și anti-HBc de la 5%, înainte de vîrsta de 20 de ani, la 37,9%, peste 40 de ani, la personalul direct implicat în prelucrarea probelor de sînge, și de la 5% la 32,9%, la alte categorii de cadre medicale;

— Existența și respectarea măsurilor de precauție (educația sanitară a personalului, depistarea purtătorilor cronici de virus pacienți, măsuri de protecție individuală, seroprofilaxie în accidente de muncă, vaccinarea anti-hepatită B). Trebuie subliniat faptul că nu toți purtătorii cronici de HBsAg sînt infecțioși și deci capabili de a contamina alte persoane. În acest sens, Mosley (1980) arată că aprecierea riscului de infecție ar trebui făcut la acele unități în care nu au fost luate măsuri de precauție, evaluarea în acest caz avînd o valoare mult mai reală. Autorul arată că din 89 persoane contacte cu un pacient la care s-a stabilit diagnosticul de VH, după 14 zile de la internare, perioadă în care nu s-au luat măsuri speciale de prevenire, un singur cadru medical a dezvoltat HBsAg și anti-HBc. Aceste date concordă cu cele obținute de Rosemberg (1973) și Wickliffe (1978) care nu au remarcat cazuri de hepatită la personalul medical care a venit în contact cu pacienți surse pozitive pentru HBV.

O serie de studii retrospective au arătat că infecția cu HBV de tip nosocomial în condiții de sterilizare corectă a instrumentarului medical și de respectare a normelor de protecție are loc cu o frecvență mai redusă.

Mosley (1975) și Belfrage (1980) observă puține cazuri readmise în spital pentru un episod acut de hepatită etichetată ca infecție nosocomială, pe parcursul a 6 luni de la externare după o altă afecțiune. De asemenea, Stroiescu (1985) arată că, în ciuda multiplelor contacte atît familiale cît și de la locul de muncă (31—38%) ale celor 105 cadre cu profil stomatologic, numai 3,8% dintre ele au fost găsite deținătoare de HBsAg



Scanned with OKEN Scanner

b/ *Factori extraprofesionali:*

— Prevalența și incidența infecției cu HBV în arealul respectiv;

— Condițiile economico-sociale ale cadrelor sanitare;

— Existența unor posibilități de contaminare extraprofesională cu HBV (contact cu purtători cronici de virus sau cu persoane cu hepatită acută B, toxicomania, homosexualitatea etc.,/;

— Călătorii în zone cu mare endemicitate pentru HBV;

— Patologia personală predispozantă la infecția cu HBV (boli cronice, deficiențe imune, corticoterapia etc.)

### 3.3.3.3. Aprecierea surselor de infecție cu virusul hepatitei B în mediul spitalicesc

Studiile clinico-epidemiologice și de laborator au stabilit că infecția nosocomială cu HBV are o frecvență deosebită în serviciile de spital sau adiacente acestora, în care există numeroase surse de infecție și unde se întrunesc condiții favorabile transmiterii virusului (Baraldini, 1983).

Frecvența posesorilor de HBsAg între pacienți cu diverse afecțiuni reflectă în mod indirect riscul pe care ei îl reprezintă pentru personalul medical (Dan, 1979), (Ivan, 1985).

Din totalul de 13.596 pacienți ai unui spital și 1876 donatori de sînge, Nakagomi (1984) depistează de 2,4 ori mai mulți deținători de HBsAg între persoanele spitalizate decît între donatori. Un procent însemnat (18%) dintre pacienți dețineau și evidențe serologice pentru HBeAg, ceea ce dovedește că 1/5 dintre ei au fost reale surse de infecție, cu posibilități de diseminare a virusului în mediu de spital și de contaminare a cadrelor medicale.

Cercetările lui Mosley (1982) au arătat că în SUA, incidența HBsAg la spitalizați este peste media generală a portajului cronic (0,9% față de 0,1—0,5%), transmiterea virusului fiind facilitată de existența surselor epidemogene-pacienți, care reprezintă 59—82% din totalul izvoarelor de infecție cu HBV din spitale.

Investigînd modalitățile posibile de inducere a infecției cu HBV la 260 pacienți, Papaevangelou (1983) arată că în 29,6% din cazuri s-a incriminat o transmitere iatrogenă.

Datele obținute din 15 spitale, din zona Moldovei, privind incidența HBsAg, au arătat că cel mai mare risc de a induce infecții nosocomiale îl au bolnavii cronici (1 din 10 probe ale bolnavilor cu hepatită cronică fiind pozitive) din secțiile de medicină internă, la care se mai adaugă pacienții cu afecțiuni sanguine, venerice, renale, portajul cronic HBs la aceste categorii de bolnavi fiind mare, variind între 19—35,2% (Zavate, 1981).

Raportat la dispersarea procentuală a probelor de sînge pozitive pentru markerii HBV, investigarea, cuprinzînd 1100 bolnavi internați la diverse secții spitalicești, întreprinsă de Sabău (1982), a relevat cele mai mari rate de contaminare la pacienții din unitățile de pediatrie, psihiatrie și chirurgie. În general, în spitalele de psihiatrie, incidența anti-



Scanned with OKEN Scanner

genemiei cronice HBs este mare, cifra găsită de Sabău (1982) de 8,6% fiind mai ridicată decît cea înregistrată de Nordenfelt (1971), 6,2%, de Ivan (1979) și Zavate (1975), 1,3%, respectiv 2,1%.

Seropozitivitatea HBsAg este relativ mare în secțiile de medicală, datorită faptului că mulți dintre bolnavii cronici au supraadăugată o infecție cu HBV.

Urmărind frecvența HBsAg la 500 bolnavi internați într-o asemenea secție, Ursea (1978) constată o incidență HBs de 11%. Dintre cei 55 bolnavi cu evidențe serologice de HBsAg, 38 au fost diagnostizați cu diverse hepatopatii cronice, 4 cu boală ulceroasă duodenală, 3 cu dischinezii veziculare și 6 cu alte boli.

Din cei 38 pacienți cu hepatite cronice, 45% au avut în antecedente o hepatită virală clinic manifestă, evoluînd spre HCP la 8 pacienți, la 4 pacienți către HCA, la 3 spre ciroză și la 2 către adenociroză.

Din 6216 pacienți noi admiși în diverse unități medicale, Maynard (1978) depistează o antigenemie HBs de 0,9%, mai mare pentru secțiile de medicină internă.

Spre deosebire de spitalele de adulți, bolnavii din secțiile de pediatrie au antigenemie HBs mai mare, între 4—8% (Jebeleanu, 1982), (Sabău, 1982), (Ivan, 1985), în special antigenemia este ridicată la distrofici, deficitul reactivității imunologice făcînd ca acești bolnavi să fie predispuși mai frecvent la infecția cu HBV (Muntean, 1979).

Investigațiile privind incidența portajului cronic HBs la 1466 pacienți proveniți din diverse unități spitalicești i-a permis de asemenea lui Zavate (1975) să demonstreze că, în unitățile de copii, există cele mai numeroase surse de infecție cu HBV.

Urmărind pentru o perioadă de 15 ani markerii HBV la 83 pacienți cu transplant renal, Dusheiko (1983) constată că, din 69 persoane negative, înainte de transplant, peste 40% au contractat infecția, dintre aceștia 4 au făcut hepatită acută B, înregistrîndu-se și un deces.

Din cei 36 pacienți care au efectuat 2700 dialize, urmăriți de Ursea (1978), 4 bolnavi au dezvoltat portaj cronic de HBsAg; prezența antigenului fiind depistată după un număr de 9 transfuzii și 40 de dialize. Incidențe mai mari ale contaminării cu HBV în asemenea unități au fost remarcate de Mănescu (1979), care notează prezența HBsAg în 22%, iar a anti-HBs în 20% din cazuri.

Chiar și în cazul HPT sînt încriminate cauze nosocomiale. Aach (1978) și Pintera (1982) observă o proporție de pînă la 50% a HPT, HBsAg pozitive, care nu pot fi explicate ca avînd surse între donatori, deci nu sîngele a fost incriminat în inducerea bolii, ci unele cauze nosocomiale.

Dacă pacienții spitalizați reprezintă surse reale și evidente de contaminare pentru personalul medical, riscul de inducere a infecției de la cadre medicale la pacienți este mic (Alter, 1981), (La Breque, 1981, 1984), (Lemmer, 1984), chiar în ambianțe cu risc mare de contagiune și cînd purtătorii, cadre sanitare, dețin HBeAg și DNA-HBV.

Au fost publicate relativ puține lucrări în care a fost dovedită transmiterea HBV de la medici la pacienți, aprecierile în aceste studii fiind făcute mai ales prin investigații retrospective (Mosley, 1982), (Lettau, 1986). (tabelul 14)



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 14*

**Transmiterea virusului hepatitei B de la personal medical la pacienți**

| Țara | Nr. cazuri | Specialitatea | Tipul de infecție | Mecanismul de transmitere presupus | Autorul |
|---|---|---|---|---|---|
| SUA (Chicago, 1969) | 11 | soră | acut | tratament injectabil | Garibaldi (1972) |
| SUA (Pennsylvania, (1971—74) | 55 | medic maxilo-facial | cronic | leziuni tegumentare | Rimland (1977) |
| SUA (Baltimore, 1973) | 12 | medic | acut | leziuni tegumentare | Levin (1974) |
| SUA (Kansas City, 1974) | 2 | medic anestezist | acut | cateterism | Snydman (1976) |
| SUA (Los Angeles, 1974—75) | 37 | medic maxilo-facial | cronic | contact direct | Goodwin (1976) |
| Elveția (1973—1974) | 12 | medic internist | cronic | necunoscut | Grob (1975) |
| Anglia (1978) | 8 | medic ginecolog | cronic | intervenție chirurgicală | Laboratoarele de Sănătate Publică din SUA (1980). |
| SUA (San Diego, 1984—85) | 5 | medic ginecolog | cronic | intervenție chirurgicală | Lettau (1986), |

Alter (1975), studiind riscul de transmitere a hepatitei B la 228 pacienți contacți cu 6 cadre medicale purtătoare de HBsAg, nu remarcă nici unul cu boală acută, nu găsește diferențe între valorile transaminazelor serice la grupul studiat și martor și nici nu stabilește o relație între valorile transaminazelor și evidențele serologice de infecție cu HBV. Într-un studiu prospectiv al lui Williams (1975), la fel nu s-au semnalat frecvențe crescute ale infecției B între pacienții tratați de doi medici stomatologi, care se găseau în perioada de incubație a hepatitei. La aceleași concluzii ale riscului mic de contaminare medic-pacient ajung mai mulți autori (Mosley, 1975), (Redeker, 1975), (Nielsen, 1976), (Gerber, 1977), (Maynard, 1978). Aceste observații sînt confirmate și de rezultatele unui studiu întreprins de Institutele Naționale de Sănătate Publică din SUA (1975). Din cei 228 contacți cu cinci cadre medicale deținătoare de HBV nu s-au înregistrat cazuri de hepatită acută B; o singură persoană a prezentat anti-HBs, față de două persoane deținătoare de acești markeri virali din grupa de control, constituită din subiecți de aceeași vîrstă și sex, dar cu profesii nemedicale.

Edificatoare în demonstrarea riscului mic de contaminare medic-pacient sînt și rezultatele lui La Breque (1986), care notează că nu sînt evidențe de transmitere a virusului la 246 pacienți expuși de 483 ori, la 9 cadre medicale cu evidențe serologice de HBsAg, HBeAg și DNA-HBV. Nici cele 144 persoane din grupa de control, expuse de 789 ori la per-



Scanned with OKEN Scanner

sonal medical seronegativ pentru markerii HBV nu au avut evidențe de contaminare. Rezultate similare au fost înregistrate anterior de Mosley (1984) pentru 144 pacienți, după 814 expuneri la personal medical contaminat.

## 3.4. FORMELE DE MANIFESTARE ALE PROCESULUI EPIDEMIOLOGIC

### 3.4.1. MANIFESTAREA PROCESULUI EPIDEMIOLOGIC ÎN INFECȚIILE CAUZATE DE VIRUSUL HEPATITEI B

În numeroase țări ale globului s-a înregistrat o creștere marcată a morbidității prin VH, inclusiv prin hepatită B, care reprezintă una din cele mai de temut afecțiuni infecțioase.

Incidența anuală a acestei afecțiuni este în SUA de aproximativ 200.000 de cazuri, din care 75% au manifestări subclinice. Se apreciază că 0,1% din pacienții acuți sucombă în forme fulminante, 6—10% din adulții tineri devin purtători de virus, aproximativ 25% din purtători dezvoltă HCA. De asemenea, se estimează că 4000 de persoane mor anual de ciroză și 800 de CHP (Morbidity Mortality Weekly Report, 1984).

În unele țări din zonele temperate, incidența hepatitei B este în particular mare la adulții tineri, folosirea parenterală a drogurilor putînd fi una din cauzele acestui fenomen.

Analizînd morbiditatea prin hepatită B între anii 1967—1973, în corelație cu administrarea ilicită de droguri, Mosley (1975) a arătat că numai grupa de vîrstă 1—14 ani nu se corelează cu administrarea drogurilor, pentru grupele 15—24 și peste 25 de ani, această corelație este evidentă. Autorul a mai subliniat că pentru adulții mai în vîrstă administrarea drogurilor nu reprezintă o cauză esențială a inducerii hepatitei B în comparație cu adulții tineri.

Chircu (1980) a studiat două grupe de subiecți cu VH, primul format din 65 narcomani, mai ales bărbați între 19—24 de ani, și al doilea compus din partenerii acestora, mai ales femei, între 16—21 de ani. A fost remarcată o mare incidență a markerilor HBV la ambele grupe (70,7% respectiv 66,6%), precum și afectarea mai ales a sexului masculin.

Alături însă de utilizarea drogurilor, inducerea hepatitei la tineri este generată, așa cum susține Szmuness (1975) și de alți factori.

Hepatitele virale acute reprezintă doar o secțiune din totalul infecțiilor cauzate de HBV. Pentru aprecierea reală a ratei de contaminare cu acest virus trebuie luate în considerare și valorile portajului cronic, incidența hepatitelor cronice și a CHP.

Pentru continentul european, infecția cu HBV scade de la sud la nord: 4,7% din tinerii adulți din Grecia sînt purtătorii cronici de HBsAg și 96% deținători de anti-HBs; pînă la 40% din tinerii italieni au evidențe de anti-HBs și 51,2% dintre donatorii acestei țări au prezent în ser cel puțin unul din markerii HBV; 8% din donatorii germani au anti-



Scanned with OKEN Scanner

HBc, 4,8% anti-HBs, portajul cronic de HBsAg în Germania fiind de pînă la 1%; în Cehoslovacia, incidența HBsAg este de 1,5% și a anti-HBs de 11,5%, iar în Anglia, de 9,7%. Incidențe scăzute ale infecției cu HBV au fost remarcate și în țările scandinave (Sobeslavsky, 1978), (Frosner, 1982).

În schimb, în Asia și Africa, infecția cu HBV este mult mai frecventă: în Taiwan, portajul cronic se ridică la 20%, peste 50% din indivizi au anti-HBs, practic 95% din populație deține cel puțin unul din markerii virali (Chen, 1977).

Situația este și mai gravă în Africa, unde frecvența antigenemiei HBs cronice atinge 57,1%, în unele zone chiar 60% (Whittle, 1983), iar incidența anuală a CHP este de 35—75‰ de locuitori.

Infecția cu HBV este hiperendemică în multe zone insulare. Astfel, la populația insulei Groenlanda s-a găsit un portaj HBs de 16,5—17%; 62% din populație deținînd anti-HBs (Skinhoj, 1977). În insula Niue (R. P. Chineză), 11,9% din persoanele examinate (1244 indivizi) au prezentat evidențe pentru HBsAg și 84% au avut un nivel detectabil de anti-HBs și anti-HBc (Zhang, 1983).

Situație identică a fost remarcată în insulele din Pacific, unde prevalența HBsAg a fost de: 14—30% în Samoa și Tonga din Polinezia, 13% în Santa Cruz și Solomon din Melanezia și 9—11% în insulele Saipan și Truk din Micronezia (Diwan, 1986).

O schimbare asemănătoare a profilului etiologic al infecțiilor hepatitice, în sensul creșterii simțitoare a infecției cu HBV, a fost menționată de Burrett (1977) și McMahon (1986) în Alasca, unde prevalența infecției B a fost de 55% : 13,9% pozitivitate pentru HBsAg; 40,9% pentru anti-HBs; 20% pentru anti-HBc. La 100 de persoane pe an, incidența s-a ridicat la 34,5.

Toate aceste date demonstrează o puternică endemie a infecției produsă de HBV, pentru anumite areale geografice, ea manifestîndu-se chiar hiperendemic.

Analizînd rezultatele decelării HBsAg prin ID și CEF pe o cazuistică de 253.460 persoane din mai multe județe ale țării, Babeș (1977) a arătat o pozitivitate generală de 4,65%.

La bolnavii cu hepatită acută adulți, incidența HBsAg a fost de 25%, cu variații regionale largi, de la 9,09% la 38,5%, iar la copii, seropozitivitatea generală a fost de 12,5%, cu variații între 9,1% și 22,3%.

La contacții adulți, variațiile au fost între 1,45% și 11,5% la copii cu limite de la 3,8% la 8,4%, incidența totală a antigenemiei HBs fiind de 5,05% la adulți și respectiv 6,2% la copii. La donatorii de sînge, media generală a antigenemiei HBs a fost de 1,5%, în schimb la populația sănătoasă neselectată, ea urcă la 3,6%. Și în hepatitele cronice, s-a înregistrat o incidență mare a HBsAg, în medie de 17,5%. Acest studiu de sinteză, care include o arie vastă a țării noastre, demonstrează că și la noi infecția cu HBV este endemică.

Nu s-a observat o sezonalitate a infecției B, evoluția ei fiind uniformă, cu incidențe lunare de cazuri aproape constante.

Nu dispunem de date concludente privind indicele de infecțiozitate, dar se pare că este mai mic decît în cazul hepatitei de tip A, probabil din cauza ritmului mai lent al imunizării populației cu HBV. De ase-



Scanned with OKEN Scanner

menea, nu se constată fenomenul de periodicitate, care este caracteristic mai ales infecțiilor produse de HAV.

Mortalitatea determinată de infecția cu HBV este relativ mare, și chiar dacă se exclude mortalitatea determinată de HPT, rămîne de 1—2% (Gust, 1982).

### 3.4.2. INCIDENȚA ȘI DISTRIBUȚIA GEOGRAFICĂ A HEPATITELOR VIRALE

Hepatitele virale sînt boli cu răspîndire universală și cu o morbiditate ridicată care le situează între primele locuri ale bolilor transmisibile declarabile.

Morbiditatea reală prin VH nu este în întregime cunoscută deoarece sînt multe țări în care declararea se face facultativ sau nu se face deloc, de asemenea majoritatea statisticilor se referă numai la cazurile clinic manifeste, infecțiile inaparente rămînînd necunoscute.

Decelarea unor procente ridicate de anti-HBs și anti-HBc, precum și a anticorpilor anti-HAV, dovedește existența unui însemnat număr de persoane care au fost contaminate cu HBV și HAV, fără manifestări clinice.

Hepatitele virale evoluează endemo-epidemic, cu densități variabile după arealul geografic. În Europa, incidența VH este sub $10‰_{0000}$ locuitori în Finlanda, Elveția, Suedia, Portugalia (1977), între $10—30‰_{0000}$ în Belgia (1979), Franța (1977), Austria (1979), R. D. Germania (1976), Grecia (1977) și peste $100‰_{0000}$ în Iugoslavia (1979), Bulgaria (1978), U.R.S.S. (1976), (WHO, 1981).

În Japonia, incidența VH a fost de peste $400‰_{0000}$ persoane, cu o mortalitate de $21,5‰_{0000}$ (Matsushita, 1980), de aproape două ori mai mare decît mortalitatea în tuberculoză ($11,9‰_{0000}$). Dacă se ia în considerare faptul că 2% din populația acestei țări sînt purtători cronici de HBV, VH în Japonia constituie o problemă de sănătate publică mai importantă decît tuberculoza (Oda, 1981).

Și în țara noastră, au fost remarcate creșteri substanțiale ale numărului de îmbolnăviri prin VH, dinamica morbidității evidențiind o evoluție multianuală, cu incidențe maxime peste $300‰_{0000}$ locuitori în anii: 1962—1964, 1972—1973, 1978—1979, 1982—1983, După anul 1983, înregistrăm o scădere ($212,6‰_{0000}$ în 1984 și $174,7‰_{0000}$ locuitori în 1985), (Fig. 11), scădere remarcată și pentru hepatita B ($30‰_{0000}$ în 1984 și $28,1‰_{0000}$ în 1985, față de media de $34‰_{0000}$ între anii 1981—1984).

În funcție de medii, curbele VH au urmat un traseu similar cu cel pe țară, îmbolnăvirile predominînd însă în mediul urban.

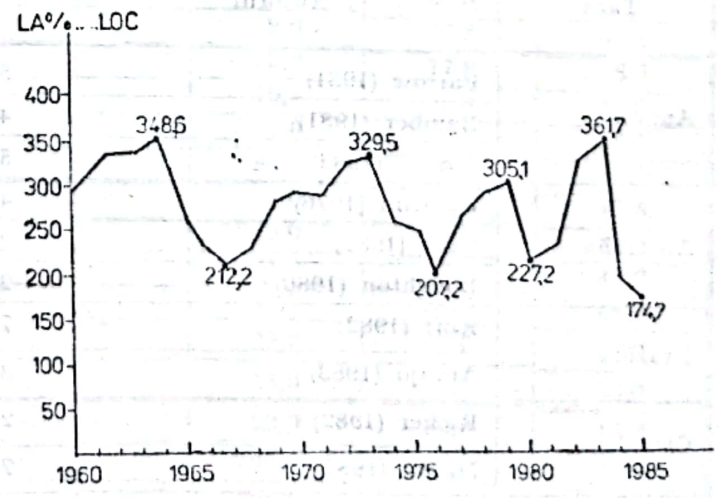



*Fig. 11* Incidența hepatitelor virale în RSR (1960—1985).

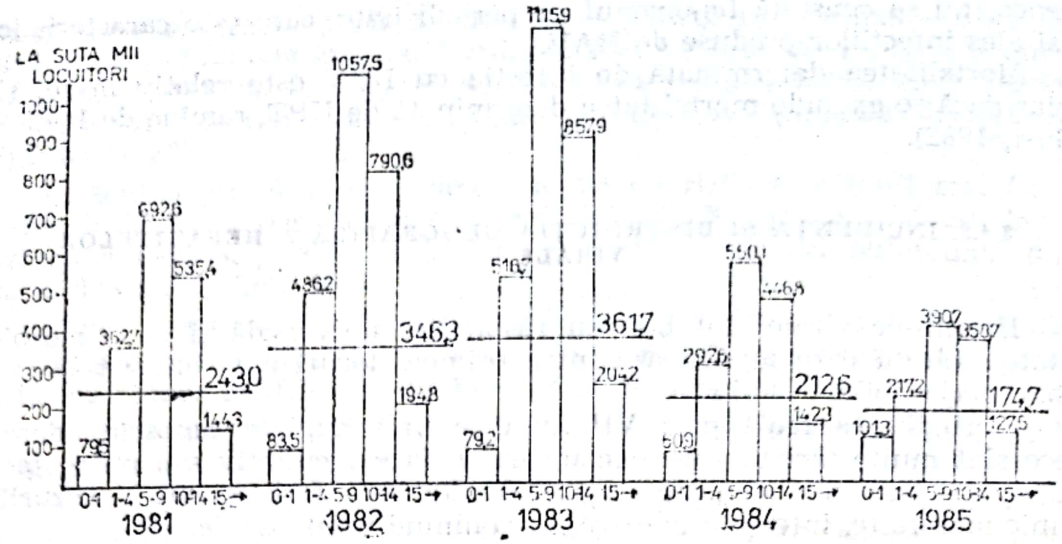



*Fig. 12* Incidența hepatitelor virale în RSR pe grupe de vîrstă (1981—1985).

În ceea ce privește repartizarea pe sexe se constată o prevalență a cazurilor la bărbați, pentru ambele sexe grupele de vîrstă, cele mai afectate, fiind 5—9 ani (Fig. 12)

### 3.4.2.1. Incidența hepatitei B acute și a portajului de HBsAg

Introducerea și extinderea în practica medicală a tehnicilor de decelare a markerilor HBV și HAV a permis aprecierea ponderii celor trei categorii de VH, respectiv a structurii etiologice a acestor afecțiuni (tabelul 15).

*Tabelul 15*

**Structura etiologică a hepatitelor virale**

| Țara | Autorul | Incidența hepatitelor (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | A | B | NANB |
| Anglia | Farrow (1981) | 58,0 | 27,0 | 13,0 |
| | Bamber (1981) | 41,0 | 40,0 | 16,0 |
| | (1983) | 51,0 | 34,0 | 13,0 |
| Australia | Locarini (1976) | 43,0 | 38,0 | 19,0 |
| | Gust (1982) | 29,0 | 50,0 | 21,0 |
| | Boughton (1980)* | 28,0 | 75,0 | 14,0 |
| Brazilia | Koff (1982) | 76,0 | 21,0 | 20,0 |
| | Araujo (1983) | 37,8 | 50,7 | 11,4 |
| Canada | Richer (1982) | 25,0 | 62,0 | 13,0 |
| | Minuk (1982) | 71,0 | 27,0 | |
| Cehoslovacia | Parnik (1983) | 24,0 | 57,0 | 19,0 |



Scanned with OKEN Scanner

Tabelul 15 *(continuare)*

| Țara | Autorul | Incidența hepatitelor (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | A | B | NANB |
| Chile | Velasco (1982) | 71,2 | 6,7 | 21,8 |
| | (1982)* | 82,9 | 0,8 | 16,0 |
| China | Jiang (1982) | 71,4 | 53,9 | |
| | (1983)*** | 30,7 | 30,3 | 30,3 |
| | Hahn (1984) | 52,1 | 34,0 | 13,4 |
| | Ni—Cheng (1983) | 30,7 | 30,3 | 30,3 |
| Costa Rica | Villarejos (1981) | 73,0 | 25,0 | 2,0 |
| | (1981) | 45,0 | 49,0 | 6,6 |
| Danemarca | Mathiesen (1979) | 57,0 | 34,0 | 6,0 |
| | Skinhoj (1982) | 60,0 | 34,0 | 6,0 |
| Elveția | Vidmer (1980) | 25,0 | 50,0 | 13,0 |
| Grecia | Papaevangelou (1976) | 11,0 | 80,0 | 9,0 |
| | (1979) | 12,8 | 68,9 | 18,3 |
| | (1981) | 10,0 | 74,0 | 16,0 |
| | (1982) | 20,4 | 59,9 | 19,7 |
| | (1984)** | 1,5 | 73,9 | 24,6 |
| India | Pal (1983) | 1,6—6,7 | 30—69,0 | 29,5—63,3 |
| | Banker (1984) | 64,0 | 53,0 | 53,0 |
| Irlanda | Shattock (1983) | 31,0 | 17,0 | 26,0 |
| Israel | Shalit (1981) | 67,0 | 14,8 | 16,5 |
| | (1982) | 71,0 | 12,0 | 15,0 |
| Italia | Caredda (1979) | 30,0 | 52,0 | 18,0 |
| | (1980) | 22,0 | 56,0 | 22,0 |
| | (1981) | 18,9 | 58,8 | 22,3 |
| | Vendramini (1979) | 69,2 | 20,9 | 11,2 |
| | Freni (1980) | 4,0 | 72,0 | 24,0 |
| | Chircu (1980) | 3,4 | 67—71,0 | 12,3—20,0 |
| | (1982) | 43,3 | 43,6 | 24,2 |
| | (1983) | 19,2 | 50,9 | 12,7 |
| | Franchis (1980) | 18,0 | 54,0 | 28,0 |
| | Caporaso (1981) | 7,0 | 69,0 | 24,0 |
| | Bonazzi (1982) | 75,0 | 58,3 | |
| | Raise (1982) | 9,0 | 36,3 | 42,4 |
| | Intonazzo (1983) | 72,9 | 17,9 | 8,5 |
| Japonia | Kawahara (1980) | 19,7 | 33,4 | 45,9 |
| | Suzucki (1980) | 12,0 | 42,5 | 45,5 |
| | Levin (1980) | 98,0 | 0 | 12,0 |
| | Oda (1981) | 12,0 | 42,0 | 45,5 |
| | | 19,0 | 33,0 | 48,0 |
| | | 21,0 | 22,0 | 47,0 |
| | Kawashare (1980) | 20,0 | 34,0 | 46,0 |
| | Nagata (1985) | 27,0 | 27,0 | 46,0 |
| Kenya | Greenfield (1983) | 18,0 | 48,0 | 34,0 |
| | (1984) | 22,0 | 70,0 | 18,0 |
| Maroc | Nejmi (1983) | 97,7 | 60,8 | |
| Noua Zelandă | Goldwater (1982) | 23,0 | 27,0 | 26,0 |



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 15 (continuare)*

| Țara | Autorul | Incidența hepatitelor (%) | | |
|---|---|---|---|---|
| | | A | B | NANB |
| RFGermania | Müller (1978) | 17,0 | 64,0 | 19,0 |
| | (1982) | 24,0 | 48,0 | 25,0 |
| | Ehrlich (1979) | 15,0 | 66,0 | 15,0 |
| | Frosner (1982) | 14,0 | 57,0 | 29,0 |
| | Gmelin (1980) | 12,0 | 68,0 | 16,0 |
| | Berg (1980) | 23—28,0 | 63—67,0 | 9—10,0 |
| România | Kasza (1982) | 57,0 | 22,0 | 21,0 |
| | Sabău (1986) | 50,8 | 27,7 | 21,3 |
| Singapore | Chan (1981) | 30,0 | 46,0 | 24,0 |
| Spania | Bruguera (1981) | 15,3 | 39,0 | 35,0 |
| Suedia | Norkrans (1978) | 27,0 | 57,0 | 16,0 |
| | (1979) | 22,0 | 62,0 | 13,0 |
| | (1980) | 32,0 | 42,0 | 25,0 |
| | Iwarson (1980)*** | 15—19,0 | 46,0 | |
| | Weiland (1981) | 28—31,0 | 47—62,0 | 10—23,0 |
| | Nordenfelt (1984) | 76,3 | 15,8 | 7,8 |
| Tailanda | Scott (1981) | 22,0 | 7,1 | |
| SUA | Dienstag (1977) | 20,0 | 60,0 | 20,0 |
| | Hoofnagle (1978) | 16,0 | 62,0 | 20,0 |
| | Alter (1980) | 10,0 | 46,0 | 44,0 |
| | (1982) | 10,0 | 48,0 | 42,0 |
| | Powl (1981) | 28,0 | 52,0 | 11,0 |
| | Hadler (1982) | 39,0 | 32,0 | 29,0 |
| | Alter (1984) | 41,0 | 39,0 | 5,0 |
| | Francis (1984) | 41,0 | 33,0 | 26,0 |

* narcomani
** hepatită fulminantă
*** homosexuali

În Australia, hepatita B este apreciată la valori de 54% din totalul hepatitelor, în Canada și China, în medie de 40%, în India, Kenya, SUA, majoritatea țărilor Europei, la 50%, în Japonia, la aproximativ 38%, în timp ce în Israel atinge maximum 15%. Aceste rezultate provin din țări cu grade variate de răspîndire a virusurilor hepatitice, se referă la grupuri de bolnavi diferite ca număr și structură de vîrstă, unele includ HPT și/sau hepatite survenite la narcomani. De aceea, așa cum afirmă Kasza (1984), compararea datelor este dificilă și tentativele de extrapolare sînt pasibile de concluzii false. Din această cauză, este necesară evaluarea obiectivă a structurii etiologice a VH în fiecare țară, respectiv areal, ținînd seama de situația epidemiologică locală.

Un asemenea studiu a fost întreprins în județul Mureș (Kasza, 1982, 1984), studiu în care se apreciază proporția hepatitei A la 57%, a hepatitei B la 22% și a HNANB la 21%. Imaginea oferită de acest studiu a fost valabilă pentru situația epidemiologică corespunzătoare unui val epidemic de toamnă. Cercetarea a fost ulterior extinsă și la o perioadă neepidemică (Sabău, 1986) constatîndu-se, în acest caz, următoarele pro-



Scanned with OKEN Scanner

porții ale HV: hepatita A — 50,8%, hepatita B — 27,7% și HNANB — 21,3%.

În general, pînă la vîrsta de 20—25 de ani, 80—85% din populația țării noastre a trecut prin infecția cu HAV, deținînd anti-HAV (Onesciuc, 1981), (Sabău, 1983), în consecință, din cauza epuizării masei receptive, hepatita A devine rară la adulți (9,5% și 7,3%), paralel cu înaintarea în vîrstă, crește ponderea hepatitei B și NANB, peste 40%, (Kasza, 1984), (Sabău, 1986).

Incidența HNANB la copii este mică, de 8,5% (Kasza, 1984), compoziția etiologică a VH la vîrsta copilăriei, pentru țara noastră, fiind similară cu cea constatată și de alți cercetători (tabelul 16).

*Tabelul 16*

**Incidența hepatitelor virale la copii**

| Țara | Categorie investigată | Hepatite (%) | | | Autorul |
|---|---|---|---|---|---|
| | | A | B | NANB | |
| Chile | copii | 83,0 | 1,0 | 16,0 | |
| | adulți | 71,0 | 7,0 | 22,0 | Velasco (1982) |
| Danemarca (Copenhaga) | copii | 75,0 | 15,0 | 10,0 | |
| | adulți | 60,0 | 34,0 | 6,0 | Skinhoj (1982) |
| Grecia (Atena) | copii | 78,0 | 20,0 | 2,0 | |
| | adulți | 11,0 | 80,0 | 9,0 | Papaevangelou (1981) |
| Italia (Sicilia) (Neapole) | copii | 70,0 | 19,0 | 11,0 | |
| | adulți | 4,0 | 72,0 | 24,0 | Freni (1980) |
| | 3—10 ani | 61,0 | 34,0 | 5,0 | |
| | 11—20 ani | 16,0 | 77,0 | 6,0 | |
| | +21 ani | 7,0 | 69,0 | 24,0 | Caporaso (1981) |
| România (Mureș) | 0—10 ani | 84,0 | 4,0 | 12,0 | |
| | 11—20 ani | 73,5 | 17,6 | 8,8 | |
| | 21—30 ani | 40,0 | 33,3 | 26,6 | Kasza (1982) |
| | +31 ani | 9,5 | 42,9 | 47,6 | Sabău (1986) |
| SUA (Los Angeles) | copii | 88,0 | — | 12,0 | |
| | adulți | 20,0 | 60,0 | 20,0 | Dienstag (1981) |
| Costa Rica | copii | 80,8 | 18,8 | 0,4 | Villarejos (1984) |
| | adulți | 45,0 | 49,0 | 6,6 | |

Între factorii care contribuie la inducerea unor proporții variate ale hepatitelor A și B la diferite categorii de vîrstă amintim gradul de imunizare al populației cu virusurile respective, condițiile care favorizează sau defavorizează circulația lor, gradul de cultură și civilizație, respectiv proporția purtătorilor cronici de HBV.

Papaevangelou (1981) arată proporții surprinzător de mici ale HNANB, pentru vîrstele copilăriei, hepatita A fiind dominantă, 90% din populația adultă deținînd anti-HAV. Procente mai mici HNANB la copii au fost remarcate în Costa Rica (Villarejos, 1981), ele reflectînd probabil raritatea acestor tipuri de hepatită în zona respectivă.

Frecvența procentual înaltă a hepatitei B în Grecia este explicată prin lipsa de receptivitate la HAV și prin numărul mare de purtători cronici HBs (Papaevangelou, 1981).



Scanned with OKEN Scanner

Este posibil ca în zone cu mare endemicitate pentru HBV să existe numeroase infecții suprapuse la purtătorii de HBV sau VNANB (Hoofnagle, 1981, 1983), (Zachoval, 1983), (Kasza, 1984), (Sabău, 1985) (Tassoupoulos, 1985). Studiile din țara noastră au arătat că 35% din cazurile de hepatită A sau HNANB dețin și markerii unei infecții anterioare vindecate cu HAV și/sau cu HBV, respectiv ai uneia în curs cu HBV (Kasza, 1984, 1985).

Același fenomen a fost notat și la purtătorii sănătoși (Sabău, 1986), 44,5% dintre ei dețineau atît markerii HAV cît și ai HBV.

Zachoval (1983) identifică, în 32 cazuri cu infecții duble, 30 hepatite A la purtători asimptomatici HBs și 2 infecții cu ambele virusuri, iar Tassopoulos (1985) identifică în 2,8% portaj asimptomatic HBs și în 1,1% hepatită acută B la 356 pacienți internați pentru hepatită acută A.

În țara noastră, primele cercetări privind incidența HBsAg în hepatitele virale acute au fost întreprinse de Balș (1970, 1971) indicînd o incidență globală pentru ambele forme de hepatită de 35,8%.

Concomitent cu cercetările lui Balș, Voiculescu (1971) dovedește prezența HBsAg la bolnavii cu hepatită acută într-un procent asemănător (26,6%).

Rate ale antigenemiei HBs cuprinse între 23 și 31% în hepatitele acute au fost notate ulterior și de alți autori (Fulga, 1971), (Păscariu, 1971), (Tudor, 1971), (Kasza, 1972), (Babeș, 1974).

Pentru țările în care circulația HBV este relativ mică, maximumul infecției apare la tineri între 15—29 de ani, în timp ce în areale geografice cu densitate mai mare a virusului, hepatita B apare la copii și adolescenți (Bryan, 1975), (Cockburn, 1981).

Acest fenomen a fost remarcat și la noi în țară (Fig. 13).

Cercetările lui Bruckner (1971) au indicat o pozitivitate a HBsAg de 13—18% în hepatita acută infantilă, Kasza (1972, 1974) a relevat o incidență de 6—11,2%, Migia (1985) de 32,9%. Taindel (1982, 1985) arată că 56—67,6% din hepatitele virale, apărute la vîrsta de sub un an, sînt HBsAg pozitive, iar Bătrînu (1985) remarcă, pentru aceeași grupă de vîrstă, o incidență de 48,9%.

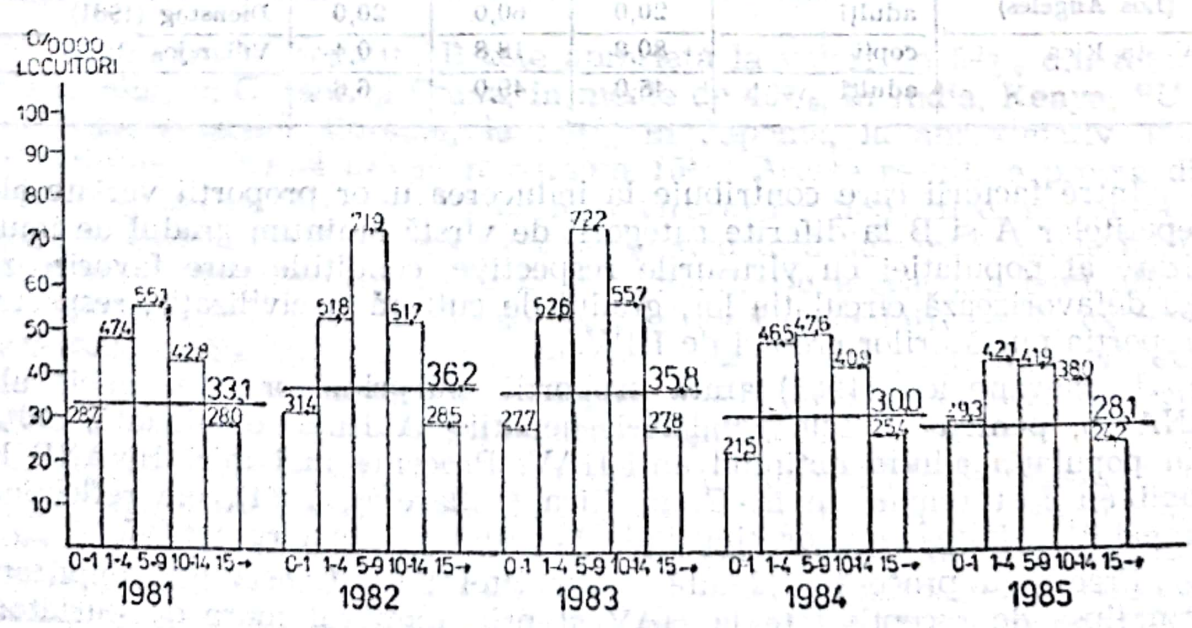



*Fig. 13* Hepatita B în RSR (1981—1985). Structura pe grupe de vîrstă.



Scanned with OKEN Scanner

În general, ambele sexe sînt susceptibile de infecția cu HBV, în condiții de risc identice neexistînd o diferență semnificativă între incidența hepatitei B la bărbați și femei.

Analizînd incidența VH în SUA, între anii 1973—1976, în funcție de sex, Szmuness (1978) a remarcat că raportul bărbați/femei variază între 1,4 și 1,6. Ușorul exces al prevalenței hepatitei B la bărbați, înregistrat și în unele țări europene, este mai evident la adolescenții și adulții tineri, în timp ce la copii sub 10 ani și la adulți peste 35 de ani rata bărbați/femei este aproximativ egală.

Babeș (1976) notează că, pentru ambele sexe, între 5—29 de ani se remarcă o incidență crescută a cazurilor, care înseamnă mai mult de jumătate din totalul lor.

Acest aspect al profilului de vîrstă la bolnavii cu hepatită acută HBsAg pozitivă diferă de concepția anterioară conform căreia afecțiunea este apanajul vîrstelor avansate, datorită acumulărilor de manopere parenterale în antecedente.

Apariția hepatitei B mai ales la tineri, așa cum s-a arătat, este pusă în legătură pentru anumite țări și cu utilizarea parenterală a drogurilor (Bryan, 1975).

Țara noastră, nefiind confruntată cu problema drogurilor, se ridică întrebarea dacă aglomerarea incidenței îmbolnăvirilor de hepatită B la tineri își găsește explicația în contactul de la persoană la persoană, în cadrul modalităților nepercutane de difuziune a HBV, sau mai intervin factori legați de vîrstă care măresc susceptibilitatea față de infecție.

Făcînd corelația dintre sex, vîrstă și morbiditatea prin hepatită HBsAg pozitivă și negativă, Babeș (1978) remarcă o aglomerare a morbidității prin hepatită antigen negativă pentru grupa de vîrstă de 20 de ani, cu o prevalență generală a sexului masculin (55,5%). Pentru grupele 5—9 ani și 25—29 ani, ambele sexe sînt reprezentate egal, în timp ce pentru vîrstele 20—24 și 30—39 de ani apare o ușoară creștere a incidenței hepatitei pentru femei. Comparativ cu aceste date, autorul constată că frecvența hepatitelor antigen pozitive este mai mică la grupa de vîrstă sub 15 ani, în timp ce la toate celelalte categorii de vîrstă, peste 15 ani, incidența este mai mare. Acest fenomen se poate datora faptului că infecția cu HBV, la vîrstele sub 15 ani, evoluează de obicei anicteric, nefiind în acest sens depistate (Kasza, 1979).

În contrast cu aceste date pentru zone cu mare endemicitate a infecției cu HBV, hepatita B, dar mai ales portajul cronic, este foarte frecvent la copii mici, transmiterea perinatală contribuind esențial la acest fenomen (Beasley, 1977).

Portajul cronic HBs variază nu numai în funcție de arealul geografic (incidențe înalte de 15—20% în Africa și Asia de Sud-Est; incidențe intermediare de 1—3% în America de Sud, Europa de Sud-Est și portaj sub 1% în Canada, SUA, Australia), ci este dependent și de originea etnică, nivelul socio-economic, factori genetici etc.

Szmuness (1978) a estimat numărul total al purtătorilor cronici de HBsAg la peste 176 milioane, număr care, în ultimii ani, a depășit 200 de milioane (Alter, 1980), (Maynard, 1982), numai în Taiwan, portajul fiind estimat la 2,9 milioane (Sung, 1984), (Hahn, 1984).

Din cei 500.000—1.000.000 de purtători cronici din SUA, aproximativ 25% dezvoltă hepatită cronică, aproximativ 4.000 mor anual de ciroză și mai mult de 800 de CHP (Health and Public Policy Com. SUA, 1984).



Scanned with OKEN Scanner

### 3.4.2.2. Incidența hepatitei B posttransfuzională

Hepatita posttransfuzională reprezintă una din complicațiile majore ale utilizării sîngelui și derivatelor sale în scop terapeutic.

Inițial, după descoperirea AgAu, 60% din HPT au fost considerate ca avînd etiologie virală B. În ultimii ani, profilul etiologic s-a modificat, incidența HPT B este apreciată la 6—12% din totalul cazurilor de HPT, restul fiind HNANB.

În măsură mult mai mică pot interveni în producerea acestor afecțiuni și alte virusuri hepatotrope: virusul citomegalic, Epstein-Barr, herpetic, al febrei galbene (Dienstag, 1977).

Pentru țara noastră, HPT a fost estimată la 3—10% din totalul cazurilor cu VH (Ilea, 1971), (Zavate, 1971), (Vîță, 1972), (Voiculescu, 1968, 1977), (Palencsar, 1985).

Voiculescu (1960) a arătat că din 600 de bolnavi spitalizați pentru hepatită acută, 11,5% au primit transfuzii. Zavate (1978) a remarcat antecedente transfuzionale în 4—10,8% din cazurile cu hepatită acută la adulți și în 0,6—4,3% la copii, comparativ cu martorii la care valorile nu au depășit 0,4% respectiv 0,8%.

Într-un studiu ulterior, Voiculescu (1971) a constatat la pacienții tranfuzați o frecvență a hepatitei de 6 ori mai mare decît la netransfuzați, incidența fiind mai ridicată la adulți (2,28%) decît la copii (1,35%). Autorul mai menționează gravitatea evoluției acestor afecțiuni; letalitatea fiind sensibil mai mare la aceștia decît la cazurile de hepatită virală netransfuzională (Voiculescu, 1977, 1980).

Incidențe mult mai ridicate ale HPT au fost notate în studii prospective care au inclus și infecțiile anicterice, în Japonia: 65% (1963), 51% (1964), 31% (1965—1967), 27,3% (1979); în Italia, 15,4% (1979); în Germania 14% (1966); SUA 18—30% (1964, 1970), (Holland, 1969), (Okocki, 1970), (Zuckerman, 1975), (Chircu 1983).

În Anglia, în schimb, incidența globală a acestei afecțiuni a variat între 0,7% în 1946 și 1% în 1974 (Zuckerman, 1975).

Există o serie de factori de risc care influențează rata atacului de HPT la pacienții transfuzați: numărul de unități de sînge administrate, sursa de proveniență a sîngelui, amestecurile mari de plasmă sau utilizarea derivaților plasmatici cu risc mare (factorul antihemofilic, factorul IX, fibrinogenul), existența markerilor HBV sau a VNANB. Între factorii legați de gazda receptoare, amintim sensibilitatea respectiv imunitatea persoanelor transfuzate.

Studii mai vechi au reușit să demonstreze o creștere proporțională a ratei atacului de HPT cu numărul de unități administrate. Se apreciază, în general, o frecvență de 5—6 unități de sînge HBsAg pozitive la 1000 unități transfuzate. La noi în țară, acest risc a fost estimat la 1,2 unități la 1000 unități administrate (Apăteanu, 1979).

În Suedia, se înregistrează 1 caz clinic la 10.000 unități administrate (Iwarson, 1980), iar în SUA, 1 caz la 1000 unități sînge provenite de la donatori voluntari și 13,7 cazuri icterice la 1000 unități sînge provenit de la donatori comerciali.

Urmărind, pentru o perioadă de 4 ani (1978—1981), incidența HBsAg la donatori, Hanson (1983) remarcă existența a 1,04 unități pozitive la 1000 unități testate în 1978; 1,07 în 1979; 1,19 în 1980; 0,76 în 1981.



Scanned with OKEN Scanner

Din totalul de $14 \times 10^6$ unități de sînge examinate, 14.307 au fost pozitive pentru HBsAg.

Făcînd comparația anilor 1975 și 1978, Bastiaans (1980) constată o diferență semnificativă între sîngele pozitiv pentru HBsAg raportat la 1000 de unități administrate, în 1975 rata fiind de 0,94/1000 unități, iar în 1978 de 0,71/1000 unități.

Voiculescu (1976) remarcă o incidență a HPT de 56,2% la cele 46 cazuri transfuzate urmărite, cu o medie a unităților primite de 10,6.

Rezultatele sînt similare cu cele menționate de Babeș (1977).

Corelația dintre rata de atac a HPT și numărul de unități de sînge transfuzate apare evidentă pînă la 6—10 unități administrate, după care creșterea riscului se atenuează.

Cercetările efectuate de Ursea (1984) au demonstrat că afectarea hepatică nu respectă o curbă liniară ascendentă cu vechimea dializei și numărul de transfuzii, în sensul că, după o receptivitate crescută inițial, în primii ani se remarcă o evoluție în platou, urmată apoi de o descreștere lentă, bolnavii mai vechi fiind chiar HBsAg sau anti-HBs negativi.

În hepatita B, nu s-a remarcat o protecție aparentă, conferită transfuzaților cu sînge deținînd anti-HBs. Teoretic, sîngele deținător de anti-HBs ar putea conține complexe imune care, disociate, să pună în libertate HBsAg, producînd accidente transfuzionale (Babeș, 1977).

Cu toate acestea, studiind două grupe de transfuzați cu sînge anti-HBs pozitiv (133 persoane) și fără anticorpi (145 persoane), Aach (1974) nu găsește diferențe semnificative între cele două grupe în ceea ce privește hepatita manifestă clinic sau biochimic (3 cazuri din 133 față de 1 caz din 145) sau de apariție a hepatitei non-B (11 din 133 față de 6 din 145). Pe baza acestor observații, autorul consideră că unitățile de sînge anti-HBs pozitive nu reprezintă un risc mai mare de inducere a afecțiunii decît unitățile fără aceste evidențe.

Un risc major în apariția HPT îl constituie sursa de sînge, în sensul că sîngele provenit de la donatorii voluntari are un risc mai mic față de cel al donatorilor plătiți, denumiți și donatori cu „risc mare" (McCollum, 1981, 1982).

După Goldfield (1978), acest risc, apreciat prin urmărirea a 5741 episoade transfuzionale, a fost de 24 de ori mai mare în cazul sîngelui de la donatori comerciali față de cel al voluntarilor, iar după Barker (1983), riscul a fost de 12—14 ori mai mare.

Consecutiv eliminării donatorilor plătiți și înlocuirii lor cu donatori voluntari, a fost remarcată o reducere semnificativă a HPT (Alter, 1972), (McCollum, 1981), (Barker, 1983).

Factorii majori de risc în inducerea bolii se consideră a fi amestecurile mari de plasmă sau unele derivate plasmatice cu mare infectivitate, motiv pentru care se recomandă limitarea pe cît posibil a utilizării lor.

Între factorii legați de receptorul transfuzat, starea de imunitate și vîrsta par a juca un rol important. După Allen (1972), fatalitatea prin HPT a fost de 23,8%, după Goldfield (1978) de 25,8%, după Gust (1982) de 20%, majoritatea pacienților fiind tineri.

Tendința marcată de evoluție gravă a HPT este reflectată și de cifra mare de letalitate înregistrată la noi în țară (8,5%), respectiv de tendința afecțiunii de a se croniciza (21—26%), (Palencsar, 1985), (Pop, 1984).

Apariția HPT la aproximativ 10% din cazuri după trierea donatorilor la dozaj radioimun dovedește că inducerea bolii are loc chiar la



Scanned with OKEN Scanner

titruri foarte mici de HBsAg, și se poate datora prezenței anti-HBc în sîngele transfuzat (Hoofnagle, 1980), (Papaevangelou, 1980) sau unor cauze nosocomiale, altele decît transfuziile (McCollum, 1982), (Pintera, 1982), (Barbara, 1983), (Sugg, 1983).

Deși HBsAg a fost considerat ca un marker al hepatitei serice, studii efectuate încă în anii '70 (Purcell, 1971), (Gocke, 1972) au indicat că numai 25% din HPT erau HBsAg pozitive. Nici introducerea ulterioară a metodelor radioimune de testare nu a putut atribui HBV o intervenție decît la 20% din cazurile de HPT (tabelul 17).

*Tabelul 17*

**Structura etiologică actuală a hepatitelor posttransfuzionale**

| Autorul | Țara | Hepatită posttransfuzională (%) | |
|---|---|---|---|
| | | B | NANB |
| Sugg (1976, 1979) | Austria | 28,0 | 61,0 |
| Caredda (1980) | Italia | 30,0 | 75,0 |
| Voiculescu (1980, 1981) | RSR | 21,3 | 78,7 |
| Holland (1981) | SUA | 25—30,0 | 70,0 |
| Katchaki (1981) | Olanda | | 3,4 |
| Takata (1981) | Japonia | 15,5 | 80—84,5 |
| Pintera (1982) | Cehoslovacia | 37,7 | 12,3 |
| Diaconu (1985) | RSR | 13,3 | 86,6 |
| Dimitriu (1985) | RSR | 24,6 | 75,3 |
| Migia (1985) | RSR | 34,5 | 65,4 |
| Palencsar (1985) | RSR | 39,1 | 60,9 |

Pintera (1982) arată că în afara sîngelui, în inducerea HPT ar mai putea interveni și alte cauze nosocomiale. Autorul a remarcat că, eliminarea cu 0,6% a unităților de sînge HBsAg pozitive, detectate în CEF, a redus HPT în primul an cu 0,05%. La reexaminarea prin metode cu sensibilitate mărită a 964 donatori, al căror sînge a fost transfuzat la 122 pacienți care au făcut HPT, s-au detectat 12,4% purtători cronici de HBsAg, față de 1,5% portaj semnalat la populație, în general. Numai în 37,7% din HPT s-a putut demonstra că sîngele contaminat a fost suport al transmiterii infecției, 22% din HPT fiind HBsAg negative, din care 12,3% hepatite NANB. Restul HPT HBsAg pozitive nu au putut fi explicate ca avînd surse între donatori, probabil au fost induse de cauze nosocomiale, nu de transfuzii.

Rezultate similare notează și Sugg (1983), care pune sub semnul întrebării termenul de HPT pentru asemenea situații, precum și Baraldini (1983), care susține că transfuziile sînt factor de risc numai cînd sînt utilizate în cură cronică. Importanța unor cauze nosocomiale în inducerea HPT B a mai fost semnalată și de Barbara (1983), care, investigînd asemenea cazuri, respectiv urmărind donatorii implicați constată lipsa markerilor serologici ai HBV la donatori.



Scanned with OKEN Scanner

### 3.4.2.3. Incidența hepatitei B cronice, a cirozei și a carcinomului hepatocelular primitiv

Descoperirea HBsAg a permis nu numai delimitarea celor două forme majore de hepatită, hepatita A și B, dar și studierea posibilităților de intervenție a HBV în afecțiunile cronice hepatice.

Înainte de această descoperire, etiologia virală era implicată într-un procent ce nu depășea 25% din totalul cazurilor de hepatite cronice.

Pentru țara noastră, ca și pentru multe țări europene, majoritatea hepatopatiilor cronice recunosc o etiologie virală, fără a putea fi exclusă intervenția și a altor factori ca: alimentari, genetici, medicamentoși sau endogeni.

Numărul mare al datelor care relatează incidența antigenemiei HBs în BCF, respectiv datele referitoare la persistența HBsAg și la consecințele ei asupra evoluției unei hepatite acute au meritul de a preciza rolul esențial al HBV în etiologia leziunilor cronice ale ficatului.

Așa cum a fost menționat anterior, HBsAg a fost pus în evidență în ambele forme ale hepatitei cronice. Astfel, pentru HCP incidențe de 23—60% au fost găsite în Iugoslavia, Italia, Grecia, Elveția, Tailanda și sub 20% în Albania, Bulgaria, Cehoslovacia, R. D. Germania, Japonia (Wewalka, 1979). Incidențe sub 20% au fost semnalate și la noi în țară (Nicolaescu, 1975, 1978), (Sabău, 1975), (Buligescu, 1975, 1978, 1979), (Galea, 1978). În HCA, ponderea HBsAg este constant mai mare, între 40—60%, așa cum s-a semnalat în Polonia, Elveția, Danemarca, Franța, Grecia, Coreea, Taiwan (Wewalka, 1979) și România (Nicolaescu, 1975, 1978), (Chipail, 1975), (Sabău, 1975), (Popescu, 1977), (Buligescu, 1978, 1979).

Procentul cronicizării hepatitelor pentru situația țării noastre este apreciat la 5—25%. Vîță (1972), pe un lot de 7140 bolnavi cu hepatite, a constatat cronicizări în 5% din cazuri, Fodor (1976), în 5,5—7,5%, Pop (1984), în 7,1%, Szekely (1985), în 6,8%, în timp ce Voiculescu (1974), Lăzărescu (1973), Anghelescu (1985) găsesc o rată de cronicizare de 12—25%.

Nicolaescu (1978) semnalează un procent de cronicizare de 3 ori mai mare în infecțiile cu HBV, precum și o prevalență marcată a cazurilor cronice de etiologie virală B la vîrstele tinere: 73% sub 20 de ani, 56% între 21—30 de ani și 25% peste 40 de ani.

Persistența HBsAg după vindecarea clinică a bolii poate fi considerat un element predictiv al cronicizării.

Cercetînd comparativ două loturi de hepatite acute cu și fără HBsAg, Voiculescu (1978) constată, pe un lot cu evidențe pozitive de antigen, apariția formelor prelungite și cronice în 28% din cazuri, comparativ cu numai 6% din lotul fără antigen. Trecerea în HCA a fost de 8 ori mai mare la lotul cu hepatite antigen pozitive decît la cele negative.

Din 53 de pacienți cu antigenemie HBs restantă după un episod acut, Cîrstina (1978) găsește 15 cazuri cu semne clinice sau biologice de suferință hepatică și 38 cazuri cu evidențe histologice de hepatită cronică.

Stanciu (1983, 1986) notează aspecte similare, menționînd însă că persistența HBsAg nu este un factor sine qua non pentru cronicizare. Autoarea remarcă procese de cronicizare la 4 din 15 persoane care au eliminat HBsAg din organism și la 3 din 7 pacienți HBsAg pozitivi. Amorsarea fenomenelor autoimune datorită dereglării homeostaziei imu-



Scanned with OKEN Scanner

ne alături de factori genetici și de mediu ar putea fi incriminați, în perpetuarea suferinței hepatice.

Un marker prognostic mai fidel al cronicizării este HBeAg. El are o evoluție pasageră în forma acută a bolii, persistența acestuia peste 8—10 săptămîni de la debut indicînd tendința de cronicizare a procesului hepatic (Nielsen, 1976), (Norkrans, 1979), (Pastore, 1979), (Onesciuc, 1980), (Sabău, 1981), (Gorgan, 1985).

Importanța clinică a HBeAg, ca indicator al cronicizării a fost inițial menționată de Nielsen (1976) și ulterior confirmată de Pastore (1976), Villarejos (1978), Aldershvile (1980).

Sabău (1981) a remarcat că pozitivitatea pentru HBeAg a fost de nouă ori mai mare la pacienții care nu au eliminat HBsAg în 6 luni, comparativ cu pacienții cu rezoluție completă, diferența fiind statistic semnificativă. Ținînd seama de seropozitivitatea inițială a HBeAg, autoarea subliniază că hepatita cronică a apărut în 16% din cazurile HBeAg pozitive, față de 1,1% la cazurile HBeAg negative.

Persistența și/sau replicarea activă virală mai este indicată, în afara prezenței HBeAg, de o activitate crescută în ser a HDNAP, de prezența DNA-HBV, respectiv de titrul mai ridicat al anti-HBc IgM (Hoofnagle, 1982), (Brechot, 1982).

O semnificație neclarificată dar posibilă în cronicizarea procesului hepatic au complexele imune (Gluhovschi, 1983), (Babeș, 1985), (Onesciuc, 1985), antigenul de membrană hepatocitară, prezența anticorpilor circulanți (AN, AM, ANN, AAV) și mai ales deprimarea imunității T-limfocitare (Dejica, 1978).

Este de menționat de asemenea valoarea predictivă a creșterii Ig (G și M), sau existenței unui deficit în elaborarea IgA.

Trebuie acordată atenție și unor indicatori genetici: deficitul de $\alpha$ 1 antitripsină, existența unei gene autosomal recesive sau a antigenelor de histocompatibilitate, care permit sau nu debarasarea organismului de virus.

În acest sens, studiile lui Dragomirescu (1984), (1985) au arătat că autosterilizarea organismului este corelată cu sistemele HLA $A_2$, $CW_2$, $A_1$, $A_3$, iar persistența HBV cu sistemele HLA $CW_4$, $B_7$, $BW_{35}$. Fenotipul $BW_{35}/CW_4$ constituind, se pare, un marker al cronicizării.

Bineînțeles nu trebuie omise elementele de previziune clinică; formele cu debut insidios, cele anicterice, formele cu evoluție severă, recidivele, recăderile icterigene sau anicterice, infecțiile multiple, inclusiv cu HDV, tratamentul cu corticoizi, menținerea testelor biochimice peste valorile normale elemente care furnizează o rată crescută de cronicizare (Cristea, 1982).

Explorarea morfologică prin tehnici histochimice, examenul direct prin laparoscopie, examenul electronoptic IF, metodele histochimice, metodele imunologice permit, de asemenea, aprecierea unor modificări cu caracter predictiv de cronicizare (Blumberg, 1969), (Kuma, 1974), (Szmuness, 1975), (Teodorescu, 1977), (Voiculescu, 1977), (Dejica, 1978), (Tudose, 1980), (Buligescu, 1981, 1983), (Dumitrașcu, 1980, 1982), (Banciu, 1983), (Florescu, 1984), (Szengyorgyi, 1985), (Oancea, 1985), (Voiculescu, 1985).

Datele din literatură referitoare la incidența HBsAg în ciroze sînt neomogene și contradictorii.

S-a presupus că ciroza, în contrast cu CHP se asociază în procente mai scăzute cu starea de purtător de HBsAg. Dacă această supoziție s-a



Scanned with OKEN Scanner

dovedit a fi mai reală pentru ciroza alcoolică, unde HBsAg s-a detectat cu o frecvență mică, de pînă la 2% (Guardia, 1970), (Bassendine, 1983), în cirozele nealcoolice, frecvența HBsAg este aproximativ egală cu cea din CHP.

Cu toate că markerii infecției cu HBV lipsesc în general în cirozele alcoolice, totuși în aceste afecțiuni poate exista o infecție activă cu HBV (Vargas, 1982).

Aceasta poate fi demonstrată prin blocarea răspunsului imun sau prin exprimarea variată a genelor virale, detectarea DNA-HBV la alcoolici cronici cu suferințe hepatice fiind de o deosebită importanță, acești pacienți sînt supuși unui risc mărit de contaminare cu HBV.

După Florescu (1984), incidența cirozei la noi în țară este de 1,7%, mai frecventă fiind cea de origine posthepatitică (Buligescu, 1981), (Dumitrașcu, 1982).

Conform datelor lui Ahbayashi (1976), 82% din cirozele investigate au fost pozitive pentru unul din markerii HBV.

Proporția cirozelor HBsAg pozitive depășește 20%. Astfel, în Italia, HBsAg a fost detectat în această afecțiune în 40—70% (Del Vecchio Blanco, 1973), (Pastore, 1977), în Grecia în 20,8% (Hadzyannis, 1970), în Austria în 26% (Krassnitsky, 1970), în Belgia în 49%, în Senegal în 46% (Dakai, 1972), în România între 31—38,7% (Prișcu, 1975), (Galea, 1978), (Nicolaescu, 1978).

În ultimii 20 de ani, s-au strîns numeroase dovezi în sprijinul relației de cauzalitate dintre infecția cu HBV și CHP, acest virus fiind primul virus uman presupus a induce procese maligne.

Primele suspiciuni ale acestei relații cauzale au pornit de la observația asocierii frecvente a cirozei hepatice consecutive unei hepatite B cu cancerul, de asemenea de la observațiile privind frecvența concomitentă și foarte mare a acestor afecțiuni în anumite zone geografice. O corelație mai strînsă între HBV și CHP a fost posibilă după introducerea metodelor RIA în testarea virusurilor hepatice, respectiv după introducerea tehnicilor de biologie moleculară, care au demonstrat că genomul HBV este integrat în DNA-ul hepatocitelor și în celulele tumorale ale pacienților cu CHP.

Între argumentele în favoarea relației cauzale HBV-CHP amintim:

**Suprapunerea unor arii geografice cu frecvență maximă a portajului cronic de virus cu arii de maximă incidență a cirozei hepatice, respectiv a CHP.** Se estimează că aproximativ 200 milioane de persoane sînt cronic infectate cu HBV, densitatea cea mai mare a portajului fiind Asia de Sud-Est și Africa subsahariană, unde se constată și cea mai mare incidență a CHP (Fig. 14).

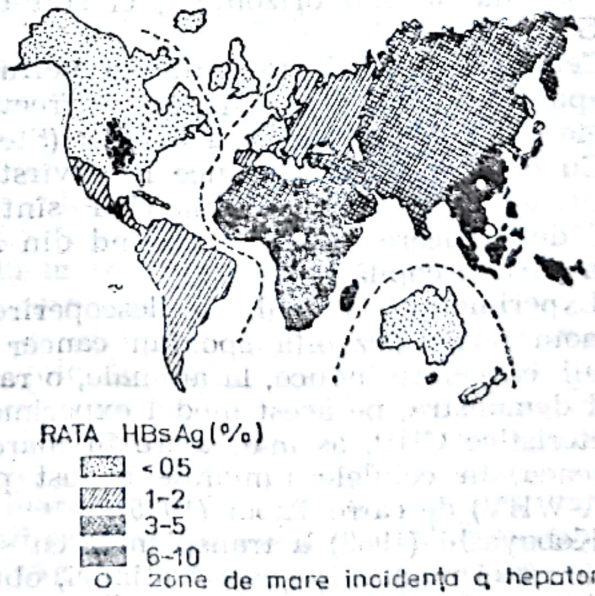



*Fig. 14* Distribuția geografică a portajului cronic de HBsAg și a carcinomului hepatocelular primitiv (după Szmuness 1978).

Țările din Europa de Sud au o rată intermediară atît a portajului cît și a CHP, în timp ce SUA, partea centrală și de vest a Europei au incidențe mici (Szmuness, 1978).

În opinia lui Beasley (1982) și Melbye (1984), cu excepția Groenlandei, unde nu s-a putut dovedi cert o asemenea suprapunere, toate celelalte cercetări, întreprinse în variate zone ale globului, dovedesc corelația.

**Frecvența crescută a HBsAg și a altor markeri ai HBV în CHP** constituie un alt argument (Prince, 1975), (Tabor, 1977), (Szmuness, 1978). A fost astfel demonstrat că HBsAg are o frecvență de 40—80% la pacienții cu CHP, față de 9—15% la grupele de control (Szmuness, 1978), (Chung, 1983), (Alexander, 1983).

Purtătorii cronici de HBsAg au riscul cel mai mare de a dezvolta CHP, în comparație cu persoanele nedetinătoare de antigen. Acest fapt a fost ilustrat de rezultatele obținute de Beasley (1982), (1984), care indică că riscul unui purtător cronic HBs de a dezvolta CHP este de 200—390 de ori mai mare decît la un nepurtător. Pentru SUA, acest risc este de 246 (Lohia, 1984).

În afara HBsAg, în CHP au fost evidențiați și alți markeri virali, mai ales cei ai unei infecții active (anti-HBc), (Furuta, 1976), (Tabor, 1977), (Trichopoulos, 1978), (Roggendorf, 1981), (Sjögren, 1983, 1984), (Attali, 1985), (Iwarson, 1985).

**Agregările familiale ale HBsAg și CHP** reprezintă o altă dovadă a relației cauzale, infecție cu HBV-CHP.

Extinzînd determinările de HBsAg la membri de familie ai pacienților cu CHP, Larouze (1976) a remarcat o prevalență crescută a antigenemiei HBs la mamele bolnavilor, comparativ cu tații.

Cercetările lui Stevens (1975) în Taiwan și ale lui Okada (1975) în Japonia au demonstrat faptul că în situația în care mama este $HBsAg^+$, aproximativ 40% din copii se infectează, majoritatea dezvoltînd ulterior portaj cronic de virus, cu posibilă evoluție spre CHP.

Agregările familiale observate nu sînt în relație numai cu transmiterea perinatală sau orizontală, ci sînt determinate și de factori genetici (Gerber, 1982).

Cercetări privind **transmiterea perinatală a HBV** au demonstrat o suprapunere a zonelor geografice cu frecvență mare a acestei transmiteri cu cele cu incidență ridicată a CHP (Stevens, 1975), (Beasley, 1982).

Cu cît infecția se produce la o vîrstă mai fragedă, cu atît portajul de antigen și implicit apariția CHP sînt mai ridicate (Maggiore, 1984), riscul de inducere a CHP rezultînd din infecția cu HBV contractată în prima parte a copilăriei.

**Experimentul animal.** O descoperire importantă a fost aceea că marmota poate dezvolta spontan cancer hepatic asemănător cu cel al omului, cancer ce induce, la animale, o rată de deces ridicată. S-au putut astfel demonstra, pe acest model experimental, modificări histopatologice caracteristice CHP, asemănătoare în mare parte cu cele ale omului. De asemenea, în celulele tumorale a fost pus în evidență genomul viral (DNA-WHV) de către Tabor (1985).

Kobayashi (1983) a transplantat cu succes carcinomul hepatocelular al Marmotei monax la șoareci atimici, obținînd, după 6 luni, dezvoltarea tumorii la 17 din 20 de animale. Autorul consideră că acest model experimental este corespunzător studiului carcinogenezei induse la om de HBV.



Scanned with OKEN Scanner

**Integrarea genomului viral în genomul gazdei** a fost constant observată în carcinomul persoanelor HBsAg pozitive, uneori și la cei deținători de anti-HBs și anti-HBc (Bréchot, 1980), (Shafritz, 1981), (Chen, 1982), (Ditzhuijsen, 1985), (Popper, 1986).

Secvența integrată continuă să codifice pentru producerea de HBsAg chiar după încetarea replicării virale și pare să aibă rol în carcinogeneză, în sensul că integrarea DNA-HBV ar transforma celulele hepatice, făcîndu-le mai sensibile la acțiunea unor factori cocarcinogeni, dacă sistemul imun permite persistența celulelor hepatice infectate (Kew, 1983, 1984).

Cu toate că DNA-HBV în forma sa integrată a fost detectat, în proporție de 60—93%, la pacienți cu CHP deținători de HBsAg seric (Summers, 1978), (Bréchot, 1981), (Koshy, 1981), (Dizhuijsen, 1984), (Hino, 1984), (Mitamura, 1984), (Imazeki, 1985) sau la unii pacienți deținători de anti-HBc și anti-HBs (Shafritz, 1981), (Bréchot, 1982), argumentele directe privind relația de cauzalitate dintre integrarea genomului HBV în cel celular și oncogeneză nu sînt deocamdată complete (De Jean, 1984), (Shih, 1984).

Observația că unele hepadnavirusuri de origine animală, cum sînt WHV și DHV, sînt frecvent asociate cu CHP (Summers, 1978) a condus la concluzia că există unele similitudini între HBV și aceste hepadnavirusuri, pe de o parte, și retrovirusuri (oncornavirusuri), pe de altă parte, între aceste trăsături comune fiind și rolul lor oncogen.

London (1982) a imaginat un model celular pentru a explica rolul HBV în inducerea CHP.

Modelul postulează că ficatul conține 2 populații de celule: celule „R", rezistente la infecția cu HBV și celule „S" care se replică activ cînd sînt infectate.

Celulele „S" au o viață scurtă, degenerarea lor permițînd creșterea numărului de celule „R", care sînt însă mai puțin mature decît primele. Integrarea DNA-HBV se produce atît în celulele „R" cît și „S", dar integrarea genomului viral în celule „R" induce un potențial oncogenic mai mare. Celulele „S" au o capacitate limitată de diviziune ca urmare integrarea DNA viral nu va mări această capacitate.

Conform acestui model, ficatul fetal respectiv al noului născut este compus în marea majoritate din celule „R", care nu sînt capabile de a replica HBV. După naștere, crește numărul celulelor „S" care vor permite această replicare. Infecția cu HBV apărută în primele 6 luni de viață conduce, în general, spre o infecție persistentă, deoarece în această perioadă, populația de celule „R" este în descreștere în favoarea celulelor „S". Aceste celule infectîndu-se se distrug, noi populații de celule „S" luînd naștere, astfel infecția perpetuează.

La adult, majoritatea celulelor din ficat sînt „S", regenerarea lor fiind limitată, rămîn un număr mic de celule care mențin infecția.

Diferența între riscul de producere al CHP la bărbați față de femei, în sensul riscului major pentru sexul masculin, se datorește faptului că acțiunea selectivă față de celulele „S" este mai intensă la bărbați, care au de asemenea o proporție mai mare de celule „R" în ficat decît femeile.

**Secretarea de către unele linii celulare, derivate din celule neoplazice [PLC (PRF), și Hep3B] de HBsAg** și demonstrarea că acestea conțin 3—4 genoame HBV în forma integrată (Marion, 1980), /Koshy 1981/.

Injectarea de celule tumorale la șoareci atimici produce noduli caracteristici CHP cu exprimarea de HBsAg în celule (Marion, 1979). Shou-



Scanned with OKEN Scanner

val (1982) a demonstrat capacitatea anticorpilor monoclonali anti-HBs de a preveni și suprima creșterea celulelor canceroase ale liniei PLC (PRF)5, transplantate la șoareci atimici.

**Prezența markerilor HBV în țesutul hepatic al persoanelor cu CHP.** Antigenul de suprafață și în măsură mai mică cel de centru au fost puși în evidență prin metode histochimice sau imunohistochimice în hepatocitele pacienților cu CHP, HBsAg$^+$, în vecinătatea tumorii sau la distanță de ea (Kew, 1978), (Cohen, 1978), (Trevisan, 1978), (Ilardi, 1980), (Horwall, 1983), (Hsu, 1983), (Craxi, 1984).

În concluzie, datele epidemiologice privind incidența CHP la persoane cu evidențe de infecție cu HBV, prezența antigenelor virale în celulele tumorale, inducerea în mod natural a cancerului hepatic la animale de către un virus înrudit cu HBV (WHV), precum și datele privind integrarea DNA-HBV în genomul gazdă, indică rolul acestui virus în malignizarea procesului hepatic, fără a exclude intervenția și a altor factori din mediul extern (Beasley, 1984), (Tabor, 1985).

Alte criterii care vor trebui dovedite pentru a afirma cu certitudine că HBV este oncogenic sînt: transformarea *in vitro* a hepatocitelor de către HBV; inducerea CHP la animale direct de acest virus și nu de virusuri înrudite; eradicarea CHP prin eradicarea infecției cauzate de HBV. Datele dovedite pînă în prezent sînt suficiente pentru a argumenta necesitatea unei strategii preventive cum este vaccinarea antihepatită B, chiar dacă acesta anihilează numai unul din factorii de risc care intervin în inducerea CHP (Harris, 1984), (Tabor, 1985).

Carcinomul hepatocelular primitiv este unul dintre cele mai frecvente neoplasme. În unele țări ale globului, incidența lui este relativ mică: 0,45% pentru Europa (0,2% în Germania, 1,5—1,6% în Italia și Franța); 0,39% în SUA și Australia, țări în care CHP reprezintă numai 0,5—2% din totalul cancerelor, cu o rată a mortalității de 3—7‰ locuitori. Incidențe intermediare ale morbidității prin CHP au fost înregistrate în Spania, Elveția, Austria (Szmuness, 1978), (Hadziyannis, 1980), precum și la noi în țară. Un studiu retrospectiv incluzînd 6.432 cazuri necropsiate între 1950—1963, efectuat de Voiculescu (1972), a relevat o incidență a CHP de 0,9%, în ultimul timp însă incidența lui a crescut, etiologia virală B fiind dovedită în 23,8% (Buligescu, 1984).

Spre deosebire de arealele amintite, în Africa, Asia de Sud-Est, Japonia, Oceania incidența este de 10 ori mai mare, variind între 2,4% în Tailanda, 2,9% în Japonia, 4% în Africa de Sud, 5,8% în Nigeria și 6,8% în Hong-Kong (Szmuness, 1978). Pentru aceste zone, CHP reprezintă 20—40% din totalul cancerelor, avînd o rată de mortalitate de 15—100‰ pentru bărbați (Maynard, 1984).

Maupas (1979) arată că incidența CHP în Senegal este de aproximativ 40 de ori mai mare la purtătorii cronici de HBsAg, decît la nepurtători, iar Omata (1979) indică 3 cazuri din 341 HBsAg pozitivi față de un caz din 17.843 martori negativi pentru antigen.

Dodd (1984) susține că donatorii reactivi pentru HBsAg sînt supuși unui risc crescut de a face CHP, fiind de 1,7 ori mai mare acest risc la 15.150 donatori reactivi pentru HBsAg, față de 18.781 donatori nereactivi.

Rata mortalității anuale prin CHP la donatorii HBs pozitivi de sex masculin, între 30—35 de ani, a fost de 50,7‰, de 248 ori mai mare decît rata de 0,204 pentru bărbați nedonatori, de aceeași vîrstă, și de



Scanned with OKEN Scanner

177 ori mai mare decît cea înregistrată la bărbați de culoare, aparținînd aceleiași grupe de vîrstă.

În observația extinsă pe o perioadă de 10 ani asupra a 495 bărbați purtători de HBsAg, Iijima (1984) găsește o rată a mortalității prin CHP de 10,40, incidența acestei afecțiuni pentru arealul studiat a fost de 365‰ pe an.

Carcinomul hepatic primitiv este mai frecvent la sexul masculin, în zonele endemice sau hiperendemice, raportul bărbați/femei fiind mare, de 5 : 1 în Uganda, Tailanda sau chiar de 7 : 1 în Hong-Kong și interesează mai ales tinerii. Așa cum reiese din statisticile africane, vîrsta medie a celor cu CHP este de 37 de ani, comparativ cu 53 de ani a americanilor de culoare și cu 60 de ani a americanilor albi (Steiner, 1960).

În statistica lui Voiculescu (1972) toate cazurile cu CHP au fost peste vîrsta de 40 de ani.

Mortalitatea prin CHP este ridicată, de asemenea, la sexul masculin (15‰ în Japonia, 3—7‰ în Europa de Vest), în special la tineri, 150‰ pentru grupa de vîrstă 15—25 de ani în Mozambic (Szmuness, 1978).

Larga variație a incidenței CHP sugerează că în hepatocarcinogeneză intervin și o serie de factori ai mediului extern, între care, mai ales pentru clima umedă și caldă, mycotoxinele, în special aflatoxina joacă un rol important. Pentru continentul european, alcoolul și hepatita virală B au o pondere importantă, acești 2 factori fiind găsiți în 2/3 din cazurile cu CHP (Popper, 1978), (Hadziyannis, 1980). Restul cazurilor sînt asociate altor factori de risc ca: deficiențele de $\alpha_1$ antitripsină, hemocromatoza, utilizarea hormonilor androgeni, a anabolizantelor, a steroizilor, a medicației imunosupresoare, dietilnitrozaminei, fumatului. Recent, Tabor (1985) sugerează intervenția probabilă a VHNANB sau a altor virusuri RNA (tip C) în inducerea CHP.

### 3.4.2.4. Distribuția geografică a subtipurilor HBsAg

Identificarea subspecificităților antigenice (Blumberg, 1969), (Le Bouvier, 1972), (Bancroft, 1972), a dus la izolarea a 4 genotipuri virale principale: *ayw, adw, ayr* și *adr,* ulterior fiind descriși determinanți adiționali (Bancroft, 1972), (Couroucé-Pauty, 1972), (Le Bouvier, 1975) sau subdiviziuni ale determinanților principali (Soulier, 1973).

Subtipurile HBsAg au o semnificație clinică, determinantul *d* găsindu-se mai ales la purtătorii sănătoși sau la cazuri cu hepatită cronică, în timp ce subtipul *y* apare cu precădere în infecția acută sau la narcomani (Holland, 1972), (Magnius, 1972), (Dodd, 1973), (Feinman, 1973), (Mosley, 1974).

Pe lîngă importanța epidemiologică, s-a remarcat și o distribuție inegală a subtipurilor pe glob, cu trei mari zone de predominanță:

— Zona *Y,* care include Orientul Mijlociu, Iranul, Pakistanul, țările din partea de sud a Europei, URSS, Africa, în care predomină determinantul *ayw* (Gordon, 1972), (Hadziyannis, 1972), (Saidi, 1972), (Le Bouvier, 1973), (Chandra, 1974), (Mazzur, 1974), (Sama, 1974), (Barinski, 1975), (Couroucé, 1975), (Mihailov, 1983);

— Zona D care include SUA, Canada, America Centrală, partea de vest și centru a Europei, Tailanda, Malaezia, Burma, zone în care domină fenotipul *adw* (Couroucé, 1973), (Dodd, 1973), (Feinman, 1973),



Scanned with OKEN Scanner

(Mazzur, 1973), (Perry, 1973), (Nielsen, 1973), (Soulier, 1973), (Skinhoj, 1973), (Gust, 1974), (Frosner, 1975), (Valet, 1975), (Zuckerman, 1975);

— Zona R, cu o predominanță a subtipului *adr*, include Asia de Sud-Est, Orientul Îndepărtat (Bancroft, 1972), (Ishida, 1973), (Snitbhan, 1975), (Katsuki, 1980).

În SUA și partea nordică a Europei, aspectul este similar: subtipul *adw* apare la donatorii de sînge, iar subtipul *ayw* la narcomani, în timp ce la cazuri epidemice, mai ales în unități de dializă, în instituții închise sau la cazuri sporadice sînt ambele subtipuri implicate (Holland, 1972), (Dodd, 1973), (Mazzur, 1973), (Prince, 1973), (Mosley, 1974), (Shattock, 1974), (Zuckerman, 1974), (Traavic, 1975), (Madalinski, 1977). O situație cu totul diferită a fost găsită în zona estică a Mării Mediterane, Orientul Mijlociu, URSS, unde subtipul dominant pînă la limita exclusivității, indiferent de forma clinică de boală sau portaj cronic a fost *ay* (Bar-Shany, 1972, 1973), (Hadziyannis, 1972), (Saidi, 1972), (Chandra, 1974), (Couroucé, 1975), (Dutta, 1975), (Mazzur, 1973), (Sandler, 1976), (Mihailov, 1983).

În Japonia, Taiwan, Filipine, subtipul *ad* apare aproape exclusiv (Couroucé, 1975), (Kajima, 1980), în timp ce în Australia, ponderea celor două subtipuri este supusă unor variații teritoriale interne (Gust, 1974), (Nordenfelt, 1975).

Este interesant de menționat situația din Groenlanda unde, deși așezările umane sînt izolate, raportul dintre cei doi determinanți atît la purtători cît și la cazuri acute, a fost identic (Skinhoj, 1974).

Țara noastră se încadrează în zona Y, cu o marcată prevalență a subtipului *ayw*. Cercetări mai limitate, întreprinse inițial de Cruceanu (1973) și Sabău (1973), au fost ulterior extinse la 5 județe (Sabău, 1974) și apoi la 20 de județe (Sabău, 1976), demonstrîndu-se că subtipul circulant la noi în țară este *ayw*, incidența căruia variază. În partea de nord-est a țării atinge 88%, în sud-vest scade, determinantul *d* atingînd 45%, în timp ce în zona centrală, raportul *y/d* a fost de 2/1.

Cercetări similare au fost efectuate de Babeș (1975), care identifică determinantul *ay* în 62 respectiv 77,3% din cazuri.

Și pentru partea sudică a țării, investigată mai ales de Babeș (1976), s-au semnalat variații ale ponderii subtipurilor. La o rată *ad : ay* de 18,6 : 81,4 se semnalează o incidență crescută a subtipului ay în partea sud-estică, față de regiunile din sud-vest.

Analiza raportului determninaților antigenici *y/d* pentru majoritatea județelor țării noastre a arătat valori cuprinse între 1,0 și 8,05, existînd diferențe semnificative între județele din nordul țării și cele din sud-est (Fig. 15).

Variații regionale mult mai mari decît la noi au fost notate de Dodd (1973) în SUA. Deși în această țară predomină determinantul *d* la purtătorii de virus, raportul *d : y* fiind de 6 : 1, autorul subliniază variații cuprinse între 1 : 1 și 9 : 1.

De la descrierea heterogenității HBsAg, numeroase studii au abordat aspectul semnificației clinice și patogenetice a subdeterminanților antigenici. A fost semnalat faptul că bolnavii cu hepatită acută B, deținînd subtipul *ay*, prezintă valori semnificativ crescute ale bilirubinemiei, respectiv a transaminazelor serice, acest subtip antigenic avînd probabil o agresivitate mai crescută, comparativ cu determinantul *ad* (Nielsen, 1973), (Zuckerman, 1974) și se transmite cu mai multă ușurință percutan (Skinhoj, 1975).



Scanned with OKEN Scanner

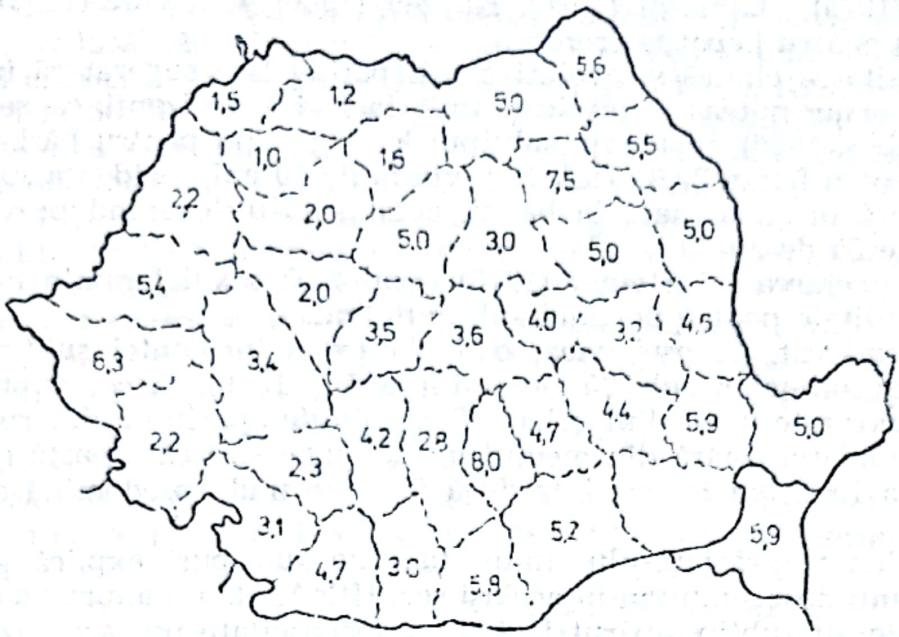



*Fig. 15* Distribuția raportului determinanților *ay/ad* în RSR (după Sabău 1973, 1976 și Babeș 1975, 1976).

Chiar dacă nu s-au stabilit diferențe statistic semnificative între durata perioadei de incubație a bolii, respectiv valorile transaminazelor serice și ale bilirubinemiei la pacienții cu subtip *ay* și *ad*, totuși Holland (1972) și Gerety (1975) consideră subtipul *ad* mai puțin patogen, boala indusă de HBV cu acest subtip evoluind mai blînd.

O agresivitate mai mare a subtipului *ay* a fost notată de către Babeș (1978) și Constantinescu (1978) la cazuri acute de hepatită, fără ca autorii să poată observa aceeași corelație pentru persoane sănătoase care poartă HBV subtip *ay*. La pacienții acuți, deținători de subtip ay, survin nivele crescute ale IgG și IgM, precum și o incidență crescută a anticorpilor antimitocondriali și a factorului reumatoid, în comparație cu pacienții deținători de subtip *ad*.

Este destul de dificil să se afirme cu certitudine că subtipurile antigenice ale HBV au un potențial patogenic diferențiat, datele referitoare la această problemă fiind contradictorii.

Rezultatele obținute în boala acută ar trebui interpolate cu cele de la purtătorii cronici de virus sau de la cei cu BCF, de asemenea ar fi necesare analize multifactoriale cu includerea diferențelor legate de anumite coordonate biologice ale organismului afectat (Herețiu, 1976).

Asocierea unui anumit subtip cu o cale de transmitere predilectă a HBV nu s-a dovedit a avea specificitate.

Nu se poate exclude ca în acele țări unde este prevalent subtipul *ad* la donatori, iar subtipul *ay* la cazurile acute, cauza acestei diferențe să nu fie cel puțin parțial determinantă de administrarea percutană a narcoticelor (Anderson, 1973), (Magnius, 1973), (Nielsen, 1973), (Nordenfelt, 1973), (Perry, 1973), (Prince, 1973), (Moley, 1974).

A fost emisă de asemenea ipoteza modificării în timp a prevalenței subtipului antigenic în același teritoriu. Magnius (1973) observă o schimbare a raportului *d/y* la pacienții cu hepatită acută de la 22/2 la 12/75, schimbări asemănătoare fiind semnalate și de Frosner și Berg (1975),



Scanned with OKEN Scanner

Pedreira (1975), Halmosdi (1976), Kajima (1980), Onesciuc (1983), și Sabău (1984) pentru hepatite cronice.

Diversitatea clinică și evolutivă a hepatitei B a sugerat că în determinismul ei ar putea fi implicați unii factori favorizanți ca sexul sau vîrsta (Babeș, 1976), incidența subtipurilor *d:y* fiind pentru bărbați 23,8 : 76,2 iar pentru femei 21,8 : 78,2. Sub vîrsta de 10 ani, incidența subtipului *ad* este de 2 ori mai mare la băieți, acest subtip devenind prevalent la femei peste 55 de ani.

Din cercetarea lui Steiner (1978) rezultă că sexul feminin manifestă o susceptibilitate pentru portajul subtipului *ad*.

S-a remarcat, de asemenea, o deplasare a incidenței subtipului *ad* în favoarea vîrstelor sub 25 de ani (Sabău, 1976). Acest subtip fiind găsit cu prioritate în mediul urban. Tendința de apariție a determinantului *d* la populația tînără din mediul urban sugerează că această grupă de populație a fost mai recent introdusă în zone unde predomină determinantul *y*.

Specificitatea răspunsului imun față de subtipuri explică situațiile în care se întîlnesc simultan în același ser, HBsAg de un anumit subtip cu anti-HBs de alt subtip, apărut față de o specificitate pe care gazda nu o posedă (Tabor, 1976, 1977), (Le Bouvier, 1971, 1976), (Couroucé, 1979), Mai Kai, 1982), (Tsui, 1984).

### 3.4.2.5. Incidența infecției delta

Infecția cu HDV este ubicuitară, dar cu diferențe regionale mari. O prevalență ridicată a fost pentru prima dată observată în zona Mării Mediterane, în Italia, mai ales în partea ei sudică, unde aproximativ 50% din purtătorii de HBV cu boală cronică de ficat au evidențe pozitive și pentru anti-HDV (Rizzetto, 1980, 1983), (Bonino, 1982), (Raimondo, 1983, 1984), (Smedile, 1983), (Craxi, 1984).

Incidențe intermediare au fost remarcate în Europa cu excepția peninsulei scandinave (Rizzetto, 1980), (Lindh, 1984), (Moestrup, 1983), (Stöcklin, 1984), (Pohjanpelto, 1985), (Roșina, 1985), (Roggendorf, 1986).

Date epidemiologice culese de pe areale mai extinse indică că infecția delta este endemică în afara Europei de Sud și în Africa, Orientul Mijlociu, America de Sud (Rizzetto, 1980), (Purcell, 1983), (Norkrans, 1983), (Hadler, 1984), (Ljunggren, 1984), (Ponzetto, 1984), (Goudsmit, 1985), (Nishioka, 1985), (Greenfield, 1986), (tabelul 18).

*Tabelul 18*

**Prevalența infecției delta**
(după Ponzetto, 1984)

| Continentul | HBsAg pozitiv nr. | HDV nr. | pozitiv % |
|---|---|---|---|
| Europa | 8384 | 980 | 11,6 |
| Africa | 1198 | 98 | 8,2 |
| Asia | | | |
| Orientul Apropiat | 657 | 135 | 20,5 |
| Orientul Îndepărtat | 643 | 11 | 1,7 |
| America de Sud | 1135 | 22 | 1,9 |
| Izbucniri epidemice | 59 | 47 | 79,6 |



Scanned with OKEN Scanner

În Asia, deși infecția cu HBV este frecventă, prezența markerilor delta este redusă. Astfel, anti-HDV au fost evidențiați în 0,5—1,3% la purtătorii cronici de HBsAg (Mori, 1984), (Omata, 1985), (Chainvati, 1986) și de pînă la 5% la cazurile cu hepatită cronică sau CHP (Chen, 1984). Motivul pentru care infecția delta este puțin frecventă pe acest continent nu este cunoscut, fie că încă nu s-a produs difuziunea HDV în aceste zone, fie că la orientali există o rezistență genetică față de infecție.

Modalitățile de transmitere a HDV sînt similare cu cele ale HBV.

Transmiterea percutană a HDV a fost argumentată de cercetări care au demonstrat prezența anti-HDV mai ales la politransfuzați, hemofilici sau narcomani (Raimondo, 1982), (Dentico, 1983), (Norkrans, 1983), (Moestrup, 1983), (Papaevangelou, 1983), (Rizzetto, 1983), (Smedile, 1983), (Shattock, 1983), (Weller, 1983), (Cock, 1984), (Ponzetto, 1984), (Nordenfelt, 1984), (Gomez, 1985), (Lettan, 1986).

S-a ridicat problema transmiterii percutane a infecției delta nu numai prin sînge (Rosina, 1985), dar și prin Ig sau prin intermediul vaccinului hepatitic B. Deoarece incidența anti-HDV a scăzut progresiv în loturile de Ig manufacturate, după anul 1973, de cînd trierea donatorilor se efectuează obligatoriu prin testări serologice, și faptul că testele de inocuitate efetcuate pe cimpanzei indică că procedurile de inactivare a virusului B rezidual din vaccin inactivează și HDV, dovedesc că transmiterea infecției delta prin aceste preparate biologice este exclusă.

Date de observație epidemiologică demonstrează că infecția delta se transmite și prin contact direct nepercutan (Bonino, 1983, 1984), (Bas, 1984).

S-a remarcat astfel de Bonino (1985) că incidența anti-HDV este semnificativ mai mare la 83 contacți familiali ai 79 purtători cronici de HBsAg și HDV, față de 111 contacți ai 151 purtători cronici numai de HBsAg. În special transmiterea orizontală se realizează între frați sau soți, contactul intim favorizînd difuziunea virusului (Rocca, 1983). Agregările familiale demonstrează că HDV poate fi transmis prin contact direct de la persoană la persoană, prin trecerea virusului pe căi permucoase sau percutane inaparente și că acest mod de transmitere ar putea interveni în răspîndirea infecției delta în colectivități, mai ales în acelea în care igiena este deficitară (Bonino, 1984), la handicapați sau imunosupresați (Marinucci, 1984).

Transmiterea nepercutană a HDV a fost, de asemenea, responsabilă de izbucnirile epidemice înregistrate în Italia (Rizzetto, 1980), Venezuela (Hadler, 1983, 1984), SUA (Kena, 1984), Africa Centrală (Lesbordes, 1986).

În contrast cu importanța bine documentată a transmiterii perinatale a HBV în menținerea endemicității infecției B, transmiterea verticală a HDV nu este pe deplin clarificată, deși a fost menționată.

Într-un studiu efectuat de Zanetti (1983), anti-HDV au fost înregistrați în 7,6% la cele 455 gravide $HBe^+$, rată mult inferioară celei înregistrată la persoane cu disfuncții hepatice (20%). Evidențe serologice de infecție delta au dezvoltat un copil provenit din mamă HBeAg pozitivă și un copil născut din mamă cu evidențe de anti-HBe, ambii neprotejați prin vaccin hepatitic B. Acest fapt dovedește că transmiterea verticală a HDV este dependentă de transmiterea HBV (Redeker, 1983) și este mai frecventă cînd mama este deținătoare de sistem „e" (Smedile, 1983).

Această modalitate de transmitere însă nu este o modalitate majoră de difuziune a infecției, endemicitatea HDV fiind probabil menținută



Scanned with OKEN Scanner

prin transmiterea virusului de la purtători, aceştia reprezentînd şi sursa majoră de infecţie.

Din punct de vedere epidemiologic se consideră că HDV este un virus „vechi", originar din ţările în curs de dezvoltare, virus recent introdus în zone industrializate.

În acest sens, sînt făcute de către Purcell (1984) unele analogii între HDV şi agentul putativ al SIDD.

### 3.4.2.6. Alte sindroame asociate infecţiei cu virusul hepatitei B

În cursul infecţiei produse de HBV pot să apară o serie de sindroame cu manifestări extrahepatice, în patogenia cărora intervin complexele antigen/anticorpi.

Astfel, în perioada de incubaţie a hepatitei acute B pot apare erupţii cutanate sub formă de urticarie, eriteme maculare sau scarlatiniforme, artralgii, edeme angioneurotice, hematurie, proteinurie, aceste manifestări producîndu-se în 10—20% din cazuri (Levo, 1979).

În perioada de stare a hepatitei au fost semnalate manifestări vasculare, articulare sau afectarea pancreasului. Aproximativ 1/3 din pacienţii cu periarterită nodoasă dovedită bioptic au infecţii persistente cu HBV (Gocke, 1970, 1971), (Trepo, 1970), (Gerber, 1972), (Heathcote, 1972).

Recent, Ouzan (1986) dovedeşte că în periarterita nodoasă asociată infecţiei cu HBV este prezentă o multiplicare virală activă ($HBsAg^+$, $HDNAP^+$, HBcAg prezent în nucleii hepatocitelor), multiplicare care întreţine formarea complexelor imune prin exces de antigen, cu depozitare în vase şi cu apariţia vasculitelor.

Un număr însemnat de cazuri de glomerulonefrite membranoase prezintă, de asemenea, infecţii persistente sau active HBsAg pozitive (Brzosko, 1971), (Belaşcu, 1976), (Barbu, 1977), (Romoşan, 1984).

La aceşti pacienţi pe lîngă complexele imune circulante antigen/anticorpi se evidenţiază prin IF depozite de HBsAg, Ig şi complement $C_3$ în organele afectate.

Alte sindroame care pot fi asociate unei infecţii acute sau persistente produsă de HBV sînt: accrodermita papulară (Gianotti, 1973), crioglobulinemia (Levo, 1977) sau anemia aplastică (Hagler, 1975).

Infecţia cu HBV a fost semnalată în cazul sindromului Guillain-Barré (Ng, 1975), (Neirmeijer, 1975), (Walle, 1981) sau în hipertiroidism (Canivet, 1982).

Numeroase studii româneşti confirmă existenţa manifestărilor extrahepatice descrise mai sus, în plus au mai fost menţionate şi manifestări ca: radiculonevrite, gastroduodenite, mielopatii (Negomireanu, 1976), (Anghelescu, 1977), (Domnişoru, 1979), (Păun, 1981), (Stanciu, 1983), (Mătuşă, 1986).

Iniţial, odată cu descrierea SIDD, s-a presupus intervenţia posibilă a HBV sau VNANB în inducerea acestui sindrom.

Deosebit de interesante par a fi unele aspecte epidemiologice asemănătoare celor două infecţii: modalităţi comune de transmitere prin sînge, instrumentar medical, contact sexual, perinatal; existenţa aceloraşi grupe supuse riscului (narcomanii, homosexualii, politransfuzaţi, copii născuţi din mame contaminate, contacţii sexuali ai pacienţilor cu SIDD),



Scanned with OKEN Scanner

(Curran, 1983), (Harris, 1983), (Oleskie, 1983); afectarea cu predilecție a sexului masculin; realizarea unui model de gazdă compromisă cu deficit de limfocite T. (Garibaldi, 1985).

McDonald (1983) consideră că agentul SIDD ca și HDV sînt dependenți, în replicarea lor, de funcția helper a HBV, că HBsAg nu ar fi decît „calul troian" care adăpostește și permite pătrunderea agentului în organism.

Ferremas (1983) și Watanabe (1984) au pus în evidență în hepatocitele pacienților cu SIDD existența unor particule „virus-like", iar Injo (1983, 1984) a determinat prezența DNA-HBV în leucocitele acestor bolnavi.

Determinînd markerii HBV, inclusiv markerii replicării active a HBV, Rustgi (1984) găsește că 93% din pacienții cu SIDD au prezentat evidențe de infecție cu acest virus, iar Duffy (1986) arată că hepatita poate fi o manifestare frecventă a SIDD la copii.

Cu toate acestea nu s-a putut confirma intervenția HBV în inducerea SIDD.

Astăzi este dovedit faptul că tulburările din sfera funcționării limfocitelor T sînt consecința efectului citopatogen direct al infectării limfocitelor cu virusul T limfotrop uman tip III (human T-lymphotropic virus type III — HTLV III), izolat, în 1983, de Gallo, virus identic sau asemănător cu virusul asociat limfoadenopatiei (lymphoadenopathy associated virus — LAV), studiat de Montagnier (1984).

Virusul HTLV/LAV face parte din familia Retroviridae, putînd avea acțiune carcinogenă sau imunodepresivă. O posibilă relație, datorită unor caracteristici comune — replicare asimetrică, unele analogii ale secvențelor nucleotidice, acțiunea oncogenă — ar putea exista între HBV și HTLV—III/LAV, respectiv între familiile hepadna și retrovirusurilor (Robinson, 1986).

### 3.4.3. INFLUENȚA INFECȚIEI CU HBV ASUPRA FERTILITĂȚII, SARCINII ȘI PRODUSULUI DE CONCEPȚIE

Este astăzi demonstrat faptul că infecția cu HBV este endemică sau chiar hiperendemică în anumite zone, că numărul persoanelor infectate care se găsesc la vîrsta reproducerii este mare, că există agregări familiale ale infecțiilor acute și cronice și că virusul se transmite perinatal. Asemenea observații au încitat cercetările privind efectul infecției cu HBV asupra fertilității, mortalității infantile, a raportului băieți/fete născuți din părinți contaminați, a malformațiilor congenitale etc. (Hesser, 1975), (Drew, 1978), (Copelovici, 1979), (Pavel, 1981, 1983), (London, 1982), (Sabău, 1983), (Loghin, 1985).

Se pare că infecția cu HBV are efecte similare cu cele ale altor virusuri transmise congenital sau perinatal, putînd afecta fertilitatea, dar în procente mult mai mici.

Studiul întreprins de Hesser (1975) în Grecia a arătat o diferență mică, nesemnificativă, între numărul de copii născuți vii din părinți HBsAg pozitivi, comparativ cu numărul celor născuți vii din cupluri neinfectate, diferența fiind de 0,5 copii/cuplu. Autorul semnalează însă, că această diferență crește cînd mama este spre sfîrșitul perioadei de reproducere.



Scanned with OKEN Scanner

Rezultate similare au fost obținute în Noua Guinee și Filipine, unde s-a observat o diferență de 0,4—0,6 copii/cuplu între numărul nou-născuților din familii HBsAg pozitive și negative, părinții HBsAg$^+$ avînd cu 0,6—0,8 fete mai puțin decît cuplurile negative.

Mortalitatea, apreciată după 12 ani de la prima examinare, a fost mai mare la cei născuți din părinți cu evidențe serologice pentru HBsAg.

Feret (1981) a înregistrat în Senegal o mortalitate de 49% la copii născuți din mame HBsAg pozitive, de 41% la cei născuți din mame cu evidențe serologice de anti-HBc și de 39% la cei proveniți din mame cu anti-HBs.

Efectele hepatitei virale materne asupra produsului de concepție se materializează în nașteri premature (25—40% din cazuri), avorturi spontane (8—30%), imaturitate (25—48% din copii), mortalitate fetală (10%), (Bruckner, 1973), (Voiculescu, 1956, 1977), (Scurtu, 1959), (Kese, 1974), (Bențe, 1979).

Voiculescu (1979) a constatat că numai 28,2% din copii născuți din gravide cu hepatită virală B au fost complet normali la naștere. Un procent de peste 52% au fost subponderali, 13% imaturi neviabili, 2,1% născuți morți.

Urmărind 264 gravide care au prezentat VHB în cursul sarcinii, Pavel (1983) a remarcat că 62% din cazuri au avut modificări ale produsului de concepție, proporție de aproximativ două ori mai mare la gravidele HBsAg pozitive, comparativ cu cele negative. Avorturile spontane au avut loc cu o frecvență mai mare (40%) cînd hepatita a apărut în primul trimestru al sarcinii. Mortalitatea fetală, prematuritatea, imaturitatea au fost mai frecvente cînd hepatita a avut loc în trimestrul III (0,22% și 6,1% pentru mortalitatea fetală și 0,39% respectiv 63,7% pentru prematuritate și imaturitate).

Frecvența modificărilor produsului de concepție a fost diferențiată la gravidele HBsAg pozitive și negative. Astfel, la cele negative, s-au înregistrat copii prematuri și imaturi în 30,2%, avorturi spontane în 5,7%, mortalitate fetală sau malformații în 1,9%, comparativ cu 43,4%, 4% și 3,8%, la gravidele HBsAg pozitive. Prevalența HBsAg a fost de 6% la femeile cu nașteri normale, de 7,8% la cele care au născut copii imaturi, de 10,3% la cele cu mortalitate fetală, de 12,6% la cele cu avorturi spontane și de 17,5% la cele cu malformații congenitale (Pavel, 1983). Autoarea mai subliniază (1985) că proporția de sarcini total compromise este mult crescută la gravidele cu stare de portaj (39,9%), comparativ cu cele care au contractat infecția HBV în perioada gestației (15,3%) și lotul martor (19,1%).

Sabău (1983) constată prematuritate în 31,2%, doi din trei copii, la care mamele au avut hepatită acută în cursul sarcinii, și 3 din 10 copii cu mame purtătoare cronice de virus, iar imaturitatea a fost înregistrată în 12,5%. Autoarea mai semnalează că toate nașterile pacientelor cu hepatită acută sau purtătoare cronice au fost spontane, nu s-a recurs la secțiuni cezariene. O singură gravidă care a prezentat o formă prelungită de hepatită și care a fost HBsAg pozitivă în momentul nașterii, a avut un travaliu mai prelungit, cu suferință fetală. În acest studiu, nu au fost remarcate avorturi, mortalitate fetală sau malformații congenitale. Rezultate similare notează și Loghin (1985).

În privința influenței sarcinii asupra evoluției hepatitei virale B, datele privind durata, severitatea și letalitatea lor la gravide sînt con-



Scanned with OKEN Scanner

tradictorii, cei mai mulți dintre autori neconstatînd deosebiri în evoluția bolii în sarcină sau în afara ei.

În țările europene, inclusiv țara noastră, letalitatea de 1,5% a hepatitelor virale la gravide este similară cu letalitatea generală prin hepatită (Voiculescu, 1959), (Scurtu, 1959), (Kese, 1974).

Pentru țările bazinului mediteranean, letalitatea la această categorie de populație a fost ceva mai mare decît media pentru Europa, în timp ce în Africa, ea este mult mai ridicată (Okada, 1976).

### 3.4.4. INFECȚIA CU VIRUSUL HEPATITEI B LA TURIȘTI

Riscul de contaminare cu HBV consecutiv turismului, efectuat în zone cu mare endemicitate, a fost semnalat de mult.

Rata contaminărilor este dependentă de mai mulți factori: durata vizitei, incidența infecțiilor cu HBV în zona de proveniență și zona vizitată, contactul cu populația băștinașă, condițiile economico-sociale din zona vizitată, respectiv condițiile economico-sociale dar mai ales de sanitație ale turiștilor.

Studiul lui Kendrick (1974), extins pe o perioadă de 20 de ani, la 8363 misionari americani și familiile lor, care au călătorit des și de lungă durată, a arătat că incidența hepatitelor virale diferă față de aspectul observat la populația din SUA, în general. Incidența hepatitei la misionari a fost de $1300^{0}/_{0000}$, comparativ cu $24^{0}/_{0000}$.

Față de portajul cronic de 1% al HBsAg la populația între 20—29 de ani din Germania, Frosner (1982) a găsit valori mult mai mari la persoane de aceeași vîrstă care au călătorit în Africa, Asia, America Centrală și de Sud. Autorul a mai remarcat existența unei corelații între incidența hepatitelor clinic manifeste și durata șederii în străinătate. Cea mai mare incidență a fost la cei cu o durată a vizitei de 2—2,5 ani, ea a scăzut apoi, atingînd, la cei cu o durată a vizitei de peste 5 ani, valori cu puțin mai mari decît morbiditatea prin VH la populație, în general. Acest fenomen este datorat probabil imunității apărute în primii ani.

Cercetînd markerii HBV la aceste persoane, autorul a constatat o diferență statistic semnificativă între nivelul anti-HBs la persoanele care au călătorit în zone tropicale și subtropicale și alte regiuni ale globului, mai ales la cei cu o durată a vizitei de peste 5 ani.

Conform datelor lui Iwarson (1976), o proporție însemnată a turiștilor suedezi (20%) au contractat infecția, devenind HBsAg pozitivi ca urmare a vizitelor efectuate în țări din zona mării Mediterane.

Rezultate asemănătoare au fost publicate de Kendrick (1972) la misionarii americani în Orientul Apropiat sau Asia, la care s-a înregistrat o rată de atac prin infecția cu HBV de 4%.

Studii de acest gen au fost efectuate și de Larouze (1982) la francezi care au lucrat între 18—36 de luni în Africa Centrală și de Vest. Studiul a inclus 227 persoane dintre care 14 (6,1%) prezentau unul din markerii HBV înainte de plecare: 3,5% anti-HBs, 2,6% anti-HBc. Din cei 213 subiecți indemni de infecție înainte de plecare, 22 (10,3%) au dezvoltat infecția, la reîntoarcere 0,9% au fost HBsAg pozitivi, 6,6% au fost pozitivi pentru anti-HBs și 2,8% pentru anti-HBc.



Scanned with OKEN Scanner

Aceste date subliniază, pe de o parte, endemicitatea infecției cu HBV în anumite zone ale globului, pe de altă parte, posibilitățile de import a afecțiunii pentru turiștii proveniți din zone cu prevalență mică a infecției.

Într-un studiu prospectiv pe 236 soldați americani stabiliți în Tailanda, Scott (1981) a remarcat o rată de atac a hepatitei B de 12,3% pe om și an, de 3 ori mai mare decît la alte grupe de militari din SUA. Majoritatea acestor infecții au fost inaparente, cu un raport de forme clinice aparente/inaparente de 1 : 4,25. Infecțiile au apărut în majoritatea cazurilor după al doilea an al șederii în Tailanda. Între factorii de risc incriminați în inducerea infecției, principalul a fost portajul cronic asimptomatic mare (8—15%) din această zonă (Dodd, 1973).

Studiind structura etiologică a 58 cazuri de hepatită acută de import, Fujino (1984) a remarcat că 19,6% au fost hepatite B. Peste 90% din acești pacienți au petrecut o perioadă mai lungă de timp în Asia de Sud-Est și Africa de Nord.

Scanned with OKEN Scanner

# 4. COMBATEREA ȘI PROFILAXIA INFECȚIILOR PRODUSE DE VIRUSUL HEPATITEI B

Profilaxia bolilor transmisibile are o sferă largă de acțiune, incluzînd elaborarea măsurilor apte de a fi generalizate în practica luptei cu aceste îmbolnăviri.

În particular, pentru VH, prioritatea activității de prevenire și combatere se impune din cauza manifestării endemo-epidemice a procesului epidemiologic, a lipsei unei terapeutici medicale de neutralizare a izvorului epidemogen, respectiv a aplicării limitate sau a lipsei unei profilaxii specifice.

Creșterea semnificativă a incidenței hepatitei B cu toate consecințele socio-economice pe care le generează, recunoașterea unui imens rezervor de virus, dovedirea experimentală și prin determinări serologice a multiplelor modalități de difuziune a virusului impun luarea unor măsuri concrete de combatere a surselor epidemogene, de interceptare a modalităților de transmitere a virusului și de protecție pasivă sau activă a masei receptive.

## 4.1. MĂSURI FAȚĂ DE IZVORUL EPIDEMOGEN

Perfecționarea metodelor de laborator privind investigarea funcțiilor enzimatice și metabolice ale ficatului, introducerea testelor de mare finețe pentru decelarea markerilor serologici și intrahepatici ai HBV a permis aprecierea mai exactă a rezervorului de infecție constituit, alături de bolnavii acuți, din o parte a bolnavilor cu BCF, precum și din purtătorii de virus, și instituirea unor măsuri adecvate de combatere și neutralizare a acestora.

### 4.1.1. CONDUITA FAȚĂ DE BOLNAVII ACUȚI ȘI PURTĂTORII DE VIRUS

Depistarea surselor epidemogene în infecția cu HBV rămîne un obiectiv important în cadrul acțiunii de luptă în focar, obiectiv destul de greu de realizat din cauza numărului mare al izvoarelor uneori necunoscute și implicit a extinderii infecțiilor produse de acest virus.

În cadrul supravegherii epidemiologice a terenului, *depistarea* pre-



Scanned with OKEN Scanner

coce a bolnavilor acuți este o măsură necesară, precocitatea ei crescînd calitatea anchetelor epidemiologice și implicit a luptei în focar. Evidențierea portajului de virus este posibilă prin investigarea serologică a contacților din focar, a donatorilor de sînge sau a altor categorii de populație, aparent sănătoasă, periclitată.

Consecutiv depistării, măsura imediată care se impune este *izolarea* bolnavilor acuți în spital, măsură care a fost introdusă la noi în țară în anul 1951.

Izolarea în cazul infecției cu HBV se impune din cauza transmisibilității prelungite a virusului prin sînge sau alte produse biologice. Practic, persoanele contaminate rămîn contagioase atît timp cît dețin HBsAg sau alți markeri virali, aceasta condiționînd și durata spitalizării.

După Arnold (1979), izolarea este necesară pînă la normalizarea transaminazelor serice, iar după Tocan (1976) o izolare prelungită la peste 40 de zile permite externarea unui procent redus de purtători de virus, 5% față de 25%, cînd spitalizarea este redusă la 30 de zile. La aceleași concluzii ajung și Voiculescu (1975), Cepănaru (1976), Șuteu (1977) și Onesciuc (1979).

Ținînd cont de infecțiozitatea sîngelui și a altor produse biologice se recomandă *segregarea pacienților HBsAg pozitivi de cei cu hepatită A sau HNANB.*

Chiar în situația în care izolarea se aplică, așa cum este în cazul țării noastre, ea nu acoperă decît o perioadă din contagiunea maximă, perioada preicterică, ultima perioadă a incubației cînd infecțiozitatea este mare, rămîn neacoperite.

Pe un lot de 174 bolnavi cu VH, Ivan (1983) a constatat un indice de depistare de 6—7 zile, cu variații între 2—20 de zile, ceea ce dovedește că o bună parte a bolnavilor în faza prodromală a bolii rămîn în familie sau colectivitate, avînd reale posibilități de contaminare a anturajului. Autorul a constatat că 84,4% din bolnavi au fost diagnosticați la prima prezentare la medic, 15,6% fiind dirijați spre policlinici, unele cazuri fiind internate în spitale de alte profile. În unele situații, bolnavii au ajuns la spitalul de boli infecțioase cu o întîrziere de 10—14 zile. Se mai menționează că 18,5% din bolnavi, înainte de internare în spitalul de boli infecțioase, s-au adresat pentru analize de laborator altor unități medicale, măsurile de protecție pentru personalul sanitar care a prelucrat aceste probe de sînge fiind practic inexistente.

*Declararea* este o altă acțiune a luptei în focarul epidemic, pentru hepatitele virale, ea făcîndu-se conform sistemului informațional.

Înregistrarea și raportarea VH, operațiune obligatoriu introdusă în unele țări, mai ales după al doilea război mondial, permite aprecierea morbidității generale prin VH și a morbidității pe criterii etiologice.

Declararea diferențiată a morbidității, pe cele două grupe mari de hepatite virale HBsAg pozitive și negative, a fost generalizată și la noi în țară.

*Ancheta epidemiologică.* Operațiile incluse în acțiunea de anchetare se concentrează pe cunoașterea surselor epidemogene, a arealului în care infecția poate fi diseminată, a căilor și mecanismelor prin care se asigură difuziunea virusului de la sursa de infecție la organismele receptive.



Scanned with OKEN Scanner

Cunoașterea gradului de receptivitate a populației permite evaluarea riscului de răspîndire a infecției, evoluția procesului epidemiologic, putîndu-se emite prognoze cu măsuri concrete de combatere.

Pentru o bună înțelegere a tendințelor de evoluție a procesului epidemiologic se mai urmărește natura factorilor economico-sociali și naturali, care pot influența infecțiile hepatitice, aceasta cu atît mai mult cu cît hepatita B cunoaște numeroase mecanisme nepercutane de diseminare.

Informațiile obținute prin anchete epidemiologice constituie elemente fundamentale care permit aprecierea particularităților procesului epidemiologic, posibilitățile sale de extindere și de manifestare, distribuția geografică a infecției.

Ancheta epidemiologică trebuie să rezolve următoarele deziderate:

1. Cunoașterea potențialului epidemiologic al hepatitei B din colectivități sau din populație, în general, depistarea surselor de infecție active sau potențiale, respectiv culegerea datelor în legătură cu focarul daja instituit. Se apelează în acest sens la interviul epidemiologic, la studii comparative privind istoria naturală a infecției, la urmărirea configurației curbei de morbiditate, la investigații serologice și biochimice. Culegerea acestor informații, folosind surse variate și o metodologie standard permite calculul și analiza matematică a datelor.

Interviul epidemiologic se adresează tuturor persoanelor care constituie focarul și urmărește, practic, trei obiective: stabilirea și caracterizarea momentului infectant, selectarea și înregistrarea contacților precum și stabilirea elementelor din mediu contaminate de cel infectat, care reprezintă suporturile materiale ale transmiterii HBV.

Pentru precizarea momentului infectant este esențial să se cunoască data debutului afecțiunii, ca ulterior, pe baza cunoașterii perioadei maxime și minime de incubație, să se poată stabili sursa de contagiune sau modalitatea de infectare, persoanele contacte cu cel interogat.

Este foarte important să se stabilească cauza declanșării afecțiunii. Trebuie triate cu maximă responsabilitate elementele care ar fi putut declanșa boala, eventualele posibilități de contaminare percutană, contactul cu persoane bolnave sau purtători de virus etc.

Selectarea contacților reali, prin anchete epidemiologice, este o operațiune cu o deosebită pondere în acțiunea de combatere, deoarece, de urmărirea și intervenția corectă asupra acestora depinde extinderea focarului sau inducerea ulterioară a portajului.

Stabilirea elementelor contaminate de bolnav are în vedere întreruperea transmiterilor posibile, lucru realizabil prin decontaminarea de combaterea curentă și terminală.

Decontaminarea curentă se adresează mai ales produselor patologice, obiectelor, lenjeriei, încăperilor etc. În momentul în care bolnavul, convalescentul sau purtătorul a fost evacuat din spital se instituie o dezinfecție riguroasă, denumită terminală sau finală.

2. Prelucrarea datelor obținute prin informațiile epidemiologice presupune o cît mai bună sistematizare a acestora, care să permită întocmirea de fișe de anchetă, tabele, grafice, hărți epidemiologice etc. necesare unei bune interpretări a procesului epidemiologic, respectiv instituirii de măsuri concrete de combatere și limitare a focarului.

3. Interpretarea informațiilor epidemiologice trebuie să permită stabilirea verigilor determinante ale procesului epidemiologic, prezența și



Scanned with OKEN Scanner

particularitățile surselor epidemogene, modalitățile concrete de difuziune a infecției, receptivitatea populației, distribuția geografică a diferitelor forme de manifestare a infecției, incidența ei pe grupe de vîrstă, sex, profesii, medii de proveniență etc. Interpretarea datelor culese în cadrul anchetelor epidemiologice creează premisele pentru aplicarea măsurilor imediate în focar, care vor viza bolnavul și suspecții, precum și de măsuri profilactice.

Măsurile epidemiologice se instituie și față de contacți și purtători de virusuri, care reprezintă, atît prin număr cît și prin contagiozitatea lor, o problemă spinoasă a profilaxiei infecției produsă de HBV. Depistarea lor, dar mai ales înregistrarea lor într-o evidență centralizată a „purtătorilor de virus" ar duce la o mai bună supraveghere a acestor izvoare și la stabilirea categoriei de populație periclitantă, în realizarea unei noi infecții. Cunoașterea, de asemenea, a categoriei de populație reactivă la infecție este necesară atît pentru supravegherea activă a stării de sănătate, cît și pentru profilaxia specifică.

Depistarea purtătorilor de virus se realizează mai mult ocazional și pentru anumite categorii de populație, pentru donatorii de sînge, screeningul în acest sens fiind obligatoriu.

Antigenemia HBs asimptomatică ridică o serie de probleme legate de viața particulară și socială a persoanelor care o dețin. Nu se poate concepe o măsură generală de izolare sau de reducere a activității sociale a acestor purtători. Blumberg (1974, 1975) consideră că ar fi un pericol să fie luate măsuri neadecvate sau inoportune față de purtători, fiind mult mai important să se cunoască adevăratul risc pe care ei îl comportă și în acest sens să fie instituite măsurile de protecție a anturajului. O părere asemănătoare are și Mosley (1975), care remarcă că nu se poate face din purtătorii sănătoși de HBV un nou tip de „leproși".

Cunoașterea de către purtătorul de virus a unor probleme de epidemiologie a infecției cu HBV, privind potențialul infectiv al unor produse biologice, modalitățile de transmitere a virusului, a riscului pe care ei îl reprezintă pentru anturaj, este absolut necesară, iar transpunerea ei în practică se poate realiza în cadrul acțiunii de „izolare morală". De asemenea, excluderea definitivă de la donare a purtătorilor, interdicția de utilizare a obiectelor personale ale acestora de către alte persoane, precum și respectarea cu strictețe a condițiilor de igienă individuală și colectivă sînt măsuri care se impun a fi luate.

Purtătorii de AgHBs trebuie ținuți în evidența dispensarelor medicale, iar biletele de trimitere pentru internare, pentru recoltări de analize sau pentru încadrarea într-o colectivitate (creșe, grădinițe, leagăne etc.) să poarte mențiunea „purtător de AgHBs" (Ordinul M.S. nr. 386/1985).

Brandt (1983) ridică problema, dacă testarea nediscriminată și de masă a populației pentru depistarea portajului de AgHBs este folositoare și mai ales necesară, deoarece ea ar duce purtătorii de virus, mai ales în situația în care nu se poate aprecia corect infectivitatea și nici nu se poate elimina medicamentos virusul din organism, la stigmatizări, care ar genera serioase probleme etice și sociale.

În ceea ce privește bolnavii cu boală cronică de ficat (hepatită cronică, ciroză, CHP), care se însoțește de un procent ridicat de antigenemie HBs, și care pot constitui surse de infecție, trebuie luate măsuri de depistare, prin determinări serologice, măsuri de declarare, izolare



Scanned with OKEN Scanner

spațială sau cel mult funcțională, dispensarizare, precum și măsuri de protecție asemănătoare cu cele instituite la purtătorii cronici de virus (Voiculescu, 1980, 1985), (Gheorghescu, 1980).

### 4.1.2. CONDUITA FAȚĂ DE CONTACȚI

Contacții receptivi ai bolnavilor cu hepatită B trebuie luați în evidență și urmăriți clinic și prin laborator, inclusiv serologic pentru markerii HBV, pe perioada maximă de incubație a bolii în scopul depistării unor îmbolnăviri inaparente sau a inducerii portajului.

Persoanele contacte vor primi instructajul privind modalitățile de transmitere a bolii și acele măsuri de igienă individuală prin care să se limiteze diseminarea infecției în anturaj.

Între indicațiile de administrare a imunoglobulinelor în cură de postexpunere, recomandate de M.S. (Ordinul M.S. nr. 386/1985), figurează contacții sub 16 ani și gravidele din focar, iar Comitetul de experți OMS în probleme de hepatită (1978) recomandă profilactizarea pasivă prin imunoglobuline a contacților sexuali ai bolnavilor acuți în faza infectivă sau eventual a celor contaminați prin obiecte de uz comun sau prin obiecte de utilitate personală dar folosite în comun în faza acută a bolii.

Protejarea contacților receptivi din focar cu IgN nu schimbă întotdeauna și mai ales radical profilul de manifestare al procesului epidemiologic. Administrarea rațională a Ig în focarul de boală, concomitent cu aplicarea altor măsuri de combatere, pot însă contribui la întreruperea difuziunii infecției.

### 4.1.3. CONDUITA FAȚĂ DE CONVALESCENȚI

Odată cu externarea, pentru convalescentul de hepatită se impun, alături de aprecierea stării de sănătate și instituirea unor preocupări de ordin epidemiologic.

Este de dorit, unde este posibil, prelungirea izolării pînă la dispariția antigenemiei, negativarea fiind influențată de perioada de spitalizare (Negomireanu, 1985).

Supravegherea foștilor bolnavi cu VH acută, HBsAg pozitivi sau negativi, conform indicațiilor M.S. (Ordinul M.S. nr. 386/1985) este de 1 an de la externare, ea încetînd la două examinări de control succesive, la distanță de minimum 30 de zile, dacă convalescentul prezintă normalizarea semnelor clinice și a testelor de laborator.

Examinările de control trebuie să aibă următoarea periodicitate: 1, 2, 3, apoi 6, 9 și 12 luni de la externare, fiind urmărite criteriile clinice obiective (sindromul dispeptic-astenic, hemoragic, hepatosplenomegalia, icterul) și testele de laborator (HBsAg, bilirubinemia totală, nivelul transaminazelor serice, timolul, electroforeza, imunograma).

Foștii bolnavi cu VH acută, care la 6 luni de la externare prezintă disfuncții hepatice trebuie reinternați pentru studiul complex al ca-



Scanned with OKEN Scanner

zului, iar cei care la 12 luni după externare rămîn cu disfuncții hepatice și prezintă evidențe pozitive pentru HBsAg, trebuie dispensarizați prin spitalele sau policlinicile județene (cabinetele de hepatologie sau boli interne). Această conduită este justificată de evoluția particulară a hepatitei B și de posibilitățile de cronicizare.

Convalescenților cu evidențe pozitive de HBsAg li se aduce la cunoștință faptul că sînt purtători de HBsAg, „surse potențiale" de infecție, și li se efectuează un instructaj amănunțit, cu precizarea regulilor de igienă individuală sau colectivă necesare pentru a împiedica răspîndirea infecției de contact (Duminică, 1978).

Reintegrarea în muncă a foștilor bolnavi de hepatită B se face după normalizarea semnelor clinice și de laborator.

Din cele 425 cazuri supravegheate, care au împlinit 6 luni de la externare în anul 1983, și-au reluat activitatea 403 persoane, 22 pacienți rămînînd în continuare sub supraveghere (Păun, 1983).

Incidența persoanelor cu disfuncții hepatice depistate la 6 luni de la externare și care au necesitat supraveghere a fost mai mare la pacienții HBsAg pozitivi (16,5%), față de cei HBsAg negativi (2,3%). S-a remarcat, de asemenea, că majoritatea bolnavilor HBsAg negativi și-au reluat activitatea după 8 săptămîni de la externare, în timp ce pacienții HBsAg pozitivi au revenit la muncă după 12 săptămîni. După aceste termene, procentele de pensionare temporară au fost de 2% respectiv 4,39% (Păun, 1985).

## 4.2. MĂSURI FAȚĂ DE CĂILE DE TRANSMITERE

### 4.2.1. INFLUENȚAREA TRANSMITERII PERCUTANE A VIRUSULUI HEPATITEI B

Pentru prevenirea transmiterii percutane a HBV trebuie să fie respectate indicațiile privind sterilizarea instrumentarului și a diverselor materiale folosite în practica medicală, de preferat prin autoclavare, precum și aplicarea procedeelor medicale în condiții aseptice.

Pentru unități spitalicești vor funcționa servicii de sterilizare centralizate, a căror eficiență trebuie verificată periodic.

În acțiunile de vaccinare, testări în masă, se folosesc instrumente individuale, *nefiind admisă utilizarea repetată a unei seringi cu schimbarea acelor*. O măsură utilă ar fi folosirea seringilor de utilitate unică sau eventual a seringilor proprii pentru cei cu evidențe de infecție cronică.

Datorită potențialului crescut al sîngelui și a derivatelor sale de a transmite HBV se impun o serie de măsuri adresate atît donatorilor, cît și sîngelui. Aceste măsuri cuprind triajul epidemiologic, clinic și de laborator, fiind excluse de la donare persoanele care au avut în antecedente hepatită sau persoanele cu evidențe recente de expunere la HBV.

Deși unele țări au acceptat sînge de la donatori care au avut în antecedentele mai îndepărtate hepatită, studiile prospective au demonstrat o prevalență mărită a markerilor serologici ai VHB la acești donatori,



Scanned with OKEN Scanner

în comparație cu cea înregistrată la donatorii fără antecedente de hepatită. Astfel, comparînd rezultatele screeningului serologic obținut la 11.511 donatori cu antecedente de hepatită, cu cele de la 1083 donatori fără asemenea antecedente, Tabor (1981) constată că 19,1% din donatorii primei categorii au avut prezenți în ser cel puțin unul din markerii HBV, (în 1% HBsAg, în 2,6% anti-HBc, în 15,7% anti-HBs), în timp ce la donatorii din grupa de control, incidența acestor markeri a fost incomparabil mai mică: 0,2% HBsAg, 0,3% evidențe pozitive pentru anti-HBc și 5,8% pentru anti-HBs.

O altă modalitate de a exclude de la donare persoanele cu risc crescut de inducere a HPT este încercarea de a identifica donatorii găsiți într-o fază de incubație precoce a hepatitei, de a admite pentru donare, numai după un interval de cel puțin 6 luni de la ultimul contact, persoanele din anturajul pacienților acuți, a dializaților cronici sau ai purtătorilor cronici de virus, bineînțeles dacă examinările serologice ale acestora au fost negative la data respectivă. În aceeași categorie intră și cei care au primit transfuzii, diverse fracțiuni plasmatice sau au efectuat tratamente medicale injectabile de lungă durată. Amînarea de la donare pentru 9—12 luni, se mai recomandă viitorilor donatori care au primit profilactic Ig/Sp, deoarece aceste imunoglobuline prelungesc perioada de incubație a bolii.

Se preconizează, de asemenea, renunțarea la donatorii de „profesie" al căror sînge reprezintă un risc de aproximativ 10 ori mai mare decît al voluntarilor.

Utilizarea obligatorie a screeningului serologic la toți donatorii a intrat în rutina Centrelor de Recoltare și Conservare a Sîngelui. Eliminarea de la donare a unităților de sînge cu evidențe serologice de HBsAg a redus, inclusiv în țara noastră (Buleu, 1975), dar nu atît pe cît era de așteptat, incidența HPT. Prezența serică a altor markeri ai HBV în afara HBsAg sau a altor virusuri hepatotrope, în special a VNANB, pot explica acest fenomen (Hoofnagle, 1980), (Alter, 1978), (Prince, 1978).

Aprecierea incidenței HPT este făcută în mai multe feluri, de aceea și datele sînt contradictorii. Incidențe relativ mici sînt înregistrate atunci cînd medicul semnalează apariția acestor cazuri spre deosebire de studiile prospective efectuate pe baze serologice, care permit detectarea unor cantități mici de virus capabile de a induce forme anicterice sau asimptomatice (Aach, 1981), studii care indică incidențe ridicate ale HPT, mai apropiate de cele din realitate.

Reducerea HPT a fost posibilă și datorită unor măsuri adresate sîngelui, respectiv produselor sale utilizate în scop terapeutic. În acest sens, se recomandă o raționalizare și o standardizare a practicilor transfuzionale, reducerea la minimum posibil a transfuziilor.

Spălarea globulelor roșii, cu sau fără îngheț anterior, a fost preconizată în scopul reducerii concentrației de virus din sînge, rezultatele obținute demonstrînd numai o eficiență parțială.

Factorul antihemofilic, preparat din amestecuri mari de plasmă, se consideră a avea cel mai mare risc în inducerea hepatitei, motiv pentru care se recomandă utilizarea judicioasă a acestuia și excluderea lui în cazul tratamentelor cu eficiență dubioasă.

Cu excepția albuminei, care poate fi sterilizată, înlăturarea prin sterilizare chimică sau imunologică a infectivității celorlalte derivate plasmatice se poate realiza numai parțial, deși s-au făcut unele progrese prin adăugarea de Ig/Sp sau de betapropiolactonă.



Scanned with OKEN Scanner

Pentru înlăturarea HBV din concentratele de factori de coagulare s-au utilizat metode de imunoadsorbție (fază solidă) în care se folosește sefaroză 2B căptușită cu anti-HBs la titruri mari și metoda de precipitare cu polietilenglicol. Studiile efectuate pe giboni și cimpanzei (Gerety, 1981), inoculați cu aceste produse, supuse imunoadsorbției sau precipitărilor cu polietilenglicol, au demonstrat îndepărtarea numai parțială a HBsAg.

Tabor (1980) a dovedit posibilitatea de îndepărtare a infectivității HBV din factorul VIII și IX prin adăugarea de Ig/Sp. Au fost inoculați cimpanzei cu factorul IX contaminat cu HBV ($10^{3,5}$ DIC) și, în paralel, cu același produs incubat în prealabil cu Ig/Sp. La 10 săptămîni de la inoculare, la animalele la care s-a administrat factorul IX contaminat cu virus, a apărut infecția hepatitică (100% din cazuri), în timp ce la animalele inoculate cu factorul IX pretratat cu Ig/Sp nu s-au evidențiat nici fenomene de boală și nici evidențe serologice de infecție cu HBV, pe o perioadă de 40 de săptămîni.

Neajunsul major de transmitere atît a hepatitei B cît și a SIDD prin factorul VIII, la care se face apel foarte frecvent în tratamentul hemofiliei, va putea fi în viitor înlăturat prin utilizarea factorului VIII clonat. Deoarece toate genele care induc formarea de factor VIII sînt deja cunoscute, s-a reușit clonarea și înserarea acestor gene în celule animale cu obținerea de factor VIII, în acest mod fiind înlăturată posibilitatea ca acest produs să mai fie contaminat cu HBV.

Neutralizarea infectivității HBV a fost obținută de Iwarson (1984) cu ajutorul anticorpilor anti-HBs monoclonali de origine murină cu specificitate anti-a. Cimpanzeii inoculați i.v. cu material conținînd 1000 DIC de HBV, incubat în prealabil cu anti-HBs monoclonali, nu au prezentat, timp de 12 luni, semne serologice, biochimice, histologice sau clinice de boală, comparativ cu animalele grupului de control, care au dezvoltat fenomene de infecție între 4—10 săptămîni de la inocularea materialului nesupus neutralizării.

Cu toate măsurile de prevenție luate, frecvența HPT, mai ales la pacienții multitransfuzați este încă mare (Aach, 1981), (Stirling, 1983) și se menține constantă. Acest platou de morbiditate se datorește în primul rînd HNANB, care totalizează 80—90% din HPT.

Holland (1982) analizează 4 condiții care ar putea contribui la reducerea HPT: testarea donatorilor pentru transaminaza glutamico-piruvică, pentru anti-HBc, utilizarea globulelor roșii spălate și congelate sau prevenția cu Ig. Revizuirea studiilor care au fost întreprinse pe aceste principii (Rakela, 1980), (Aach, 1981), (Holland, 1982) arată că excluderea de la transfuzare a sîngelui cu SGPT ridicate reduce numai cu 20—30% HPT, testarea anti-HBc cu numai 17%, pentru ambele tipuri de hepatită (B și NANB), de asemenea utilizarea globulelor congelate influențează în mică măsură HNANB și deloc pe cea B. Nici chiar sumarea acestor proceduri nu a dus la eliminarea substanțială a HPT, fiecare din ele influențînd în grade variate fie persoanele transfuzate, fie donatorii sau băncile de sînge, fiind deci considerate ineficiente.

Mult controversată a fost și problema eficienței Ig, fie a Ig/Sp fie a IgN în prevenirea HPT. Din cele 12 studii, sumarizate de Seeff (1979), 7 studii au înregistrat unele efecte protective ale IgN, în timp ce 5 studii nu au notat asemenea efecte (Tabelul 19).



Scanned with OKEN Scanner

*Tabelul 19*

**Eficiența imunoglobulinelor în prevenirea hepatitelor posttransfuzionale**
(după Seeff și Hoofnagle, 1979)

| Autorul | Studiul | Nr. pacienți | Doza de IgN | Nr. mediu al transfuziilor | Hepatită (%) | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | | | | Total nr. tratamente | IgN | Icterice | |
| | | | | | | | nr. tratamente | IgN |
| Grossman (1945) | — | 768 | 2×10 ml | n.d. | 8,9 | 1,3 | — | — |
| Duncan (1947) | — | 5780 | 1×10 ml | n.d. | 0,9 | 1,2 | — | — |
| Csapo (1963) | — | 387 | 1×8 mg/kg | 5,5 | 7,3 | 0,6 | — | — |
| Mirick (1965) | I | 1311 | 2—3×10 ml | 5,5 | 9,5 | 7,1 | 4,0 | 1,6* |
| Creutzfeld (1966) | I | 251 | 2×10 ml | 1,5 | 10,6 | 4,0 | 2,6 | 0,0* |
| Holland (1966) | R | 167 | 2×10 ml | 24,0 | 13,3 | 16,6 | 7,1 | 13,0 |
| Katz (1971) | I | 3989 | 1×10 ml | 2,1 | 1,7 | 1,4 | 0,9 | 0,3* |
| Spellberg (1971) | IR | 100 | 2×10 ml | 3,8 | 19,1 | 22,6 | 8,5 | 5,6 |
| Grady (1972) | RD | 5189 | 3×10 ml | 7,7 | 3,3 | 3,2 | — | — |
| Knodell (1976) | RD | 279 | 1×10 ml | 12,0 | 13,8 | 6,0 | 8,5 | 1,1* |
| Kuhns (1976) | IRD | 195 | 2×10 ml | 10,0 | 25,0 | 26,0 | 12,0 | 10,0* |
| Seeff (1977) | IRD | 2204 | 2×10 ml | 3,3 | 12,1 | 9,8 | 2,5 | 1,3* |

I = urmărire intensivă
R = randomizat
D = dublu orb
n.d. = nedisponibil
* = diferență statistic semnificativă

Este posibil ca datele discordante obținute de diverși autori să fi ținut de conținutul de anti-HBs al IgN, de caracteristicile populației receptive, de intensitatea expunerii la HBV, mărimea inoculului, cît și de profilul etiologic al HPT (Ginsberg, 1978), (Seeff, 1979). După ce serologic s-a putut face distincție între hepatita B și NANB și mai ales după ce screeningul donatorilor a devenit obligatoriu, studiile de profilaxie întreprinse pentru prevenirea HPT de tip B au demonstrat că nici IgN și nici Ig/Sp nu au un rol protectiv evident (Seeff, 1985). Este edificator, în acest sens, studiul lui Seeff, (1978) instituit pe 969 pacienți imunizați cu IgN și Ig/Sp, care relevă aceeași incidență a HPT (0,4%) pentru ambele grupe.

Blumberg (1985) afirmă că vaccinarea antihepatită B ar putea contribui, în viitor, la reducerea substanțială a HPT de tip B.

### 4.2.2. INFLUENȚAREA TRANSMITERII NEPERCUTANE A VIRUSULUI HEPATITEI B

Respectarea cu strictețe a măsurilor privind profilaxia nespecifică a hepatitei B este obligatorie, deși eficiența acestor măsuri este limitată din cauza faptului că numai o mică fracțiune din imensul rezervor de infecție este identificat.



Scanned with OKEN Scanner

Măsurile profilactice care vizează transmiterea pe căi naturale a infecției cu HBV se realizează printr-un înalt nivel de civilizație și cultură igienică, care împiedică circulația virusului și grefarea lui pe organisme sensibile.

Avînd în vedere că suporturile materiale care realizează transmiterea nepercutană a HBV sînt diverse produse de secreție și excreție ale organismului, prevenirea transmiterii se realizează, în primul rînd, prin detectarea și neutralizarea HBV din aceste produse, prin măsuri de igienă individuală și colectivă.

Depistarea portajului HBs în timpul sarcinii, izolarea gravidelor în ultimul trimestru al sarcinii de orice posiblități de contaminare cu HBV, respectarea condițiilor de asepsie și antisepsie la naștere, screeningul nou-născuților din mame cu evidențe de infecție contribuie la reducerea transmiterii perinatale a HBV și implicit la reducerea portajului cronic de virus, care este o urmare frecventă a acestei modalități de transmitere.

## 4.3. MĂSURI CARE VIZEAZĂ RECEPTIVITATEA POPULAȚIEI

### 4.3.1. IMUNOPREVENȚIA PASIVĂ

În ultimele decenii au fost întreprinse numeroase studii menite să precizeze valoarea preventivă a Ig în hepatitele virale. Cele mai vechi experimente de profilaxie a hepatitei B au fost efectuate la pacienți transfuzați, deoarece la acea dată HPT era considerată similară cu hepatita B. Prima încercare de protecție a unei presupuse hepatite B, fără legătură cu o transfuzie, a fost efectuată de Stokes (1948), care a arătat că atît Ig serică cît și plasma, provenită de la convalescenți, nu sînt eficiente în protecția hepatitei induse la voluntari. De asemenea, Drake (1953), utilizînd Ig serice de la voluntari inoculați cu HBV, nu a reușit să protejeze reinfecțiile cu aceeași tulpină de virus.

Bilanțul critic al studiilor privind imunoprevenția pasivă în hepatita B, făcut de Maynard (1978), scoate în evidență rezultatele negative, pe care le explică prin faptul că majoritatea încercărilor de acest gen au fost întreprinse în HPT, or se cunoaște faptul că pînă la 90% din aceste hepatite sînt NANB. Luînd în considerare studii care au inclus grupe de control dublu-orb-placebo, grupe inoculate cu Ig, cu titruri mici și mari de anti-HBs, autorul ajunge la concluzia că acțiunea Ig/Sp nu este superioară celei a IgN, mai ales în cură de preexpunere la HBV. La fel Ginsberg (1976), comparînd efectele protectoare ale IgN cu cele ale Ig/Sp, afirmă și el că sînt similare, dar seroconversia anti-HBs survine mai ales după administrarea de IgN datorită faptului că titrurile ridicate de anti-HBs din Ig/Sp inhibă răspunsul imun activ.

În ciuda existenței a numeroase controverse pe tema utilizării Ig în prevenirea hepatitei B, astăzi este general acceptat faptul că, Ig, cu un nivel suficient de anti-HBs, sînt eficiente în cură de post-expunere la contaminări evidente cu HBV, eventual în asociere cu vaccinul hepatitic B (Seeff, 1985).



Scanned with OKEN Scanner

#### 4.3.1.1. Profilaxia de preexpunere

Investigaţiile legate de prevenirea infecţiei endemice cu HBV prin administrare de Ig în cură de preexpunere, au fost conduse mai ales în unităţi de dializă sau în unităţi de retardaţi mintal. Astfel, Szmuness (1974) a studiat eficienţa Ig/Sp şi a IgN în trei unităţi de retardaţi mintal noi admişi în spital, rezultatele indicînd o acţiune practic egală a celor două preparate. Mai mult decît atît, persoanele care au primit Ig cu un titru mai scăzut în anticorpi au dezvoltat un răspuns activ de anticorpi, probabil o imunizare pasiv-activă.

În anul 1975, au fost publicate rezultatele unui studiu dublu orb efectuat de Desmyter la pacienţi din unităţi de dializă împărţiţi în două grupe: una care a primit Ig/Sp, cu titrul de 1 : 25.000 (5 ml cantitate), la internare în spital şi cu 6 luni mai tîrziu; la cea de a doua grupă, s-a administrat aceeaşi doză de imunoglobuline placebo, fără anti-HBs. Examinaţi după 16 luni, pacienţii protejaţi cu Ig/Sp au avut o incidenţă a antigenemiei HBs mult mai scăzută decît cei din grupul de control. Acest studiu nu a inclus grupe de pacienţi cărora să li se administreze imunoglobuline cu nivel scăzut de anticorpi pentru a permite o comparare a eficienţei celor două preparate.

Studiul care a permis însă acest lucru, în profilaxia de preexpunere a fost cel efectuat de Iwarson (1977) la personal medical din unităţi de dializă. O parte a subiecţilor incluşi în studiu au primit 3 ml Ig/Sp (titru 1 : 355.000 în HP), o altă parte, aceeaşi cantitate de IgN cu un titru anti-HBs de 1 : 100. Aceste două grupe au fost comparate cu un grup de control neprotejat. După 9 luni de observaţie s-a remarcat că nu există diferenţe statistic semnificative privind apariţia hepatitei acute sau a portajului cronic de HBsAg între cele două grupe (9% respectiv 10%). Deşi acestui studiu i se reproşează faptul că nu a inclus un grup de control inoculat placebo (cu imunoglobuline fără anti-HBs), totuşi el a adus datele comparative cele mai concrete privind eficienţa imunoglobulinelor cu titruri variate de anticorpi, pe de o parte, pe de altă parte, a reuşit să scoată în evidenţă tendinţa mai marcată a unui răspuns primar de anti-HBs la subiecţii inoculaţi cu IgN. Aceste date sînt în consens cu cele ale lui Szmuness, (1974).

Kleinknecht (1977) şi mai recent Pezzella (1985) subliniază protecţia net superioară a Ig/Sp faţă de IgN, iar Prince (1978) şi Seeff (1985) conclud că Ig/Sp prelungesc perioada de incubaţie a bolii la pacienţi, la personalul medical producînd o reducere moderată a incidenţei hepatitei B.

Rezultatele acestor studii demonstrează că Ig/Sp asigură o anumită protecţie faţă de hepatita B în unităţile de dializă, mai ales cînd imunizarea se face prin doze multiple. Deoarece tratamentele ar fi costisitoare, dar mai ales pentru că ar putea induce reacţii adverse, în condiţiile unei supravegheri epidemiologice atente, a unor măsuri preventive de izolare, imunizarea de preexpunere cu Ig/Sp, în unităţi de dializă, nu se consideră a fi necesară.

Imunoglobulinele, atît cele specifice cît şi cele normale, în cură de preexpunere, au mai fost utilizate în scopul prevenirii HPT, datele, aşa cum s-a arătat, fiind foarte discordante.

Studiile lui Knodell (1976) şi ale lui Seeff (1978) au indicat eficienţe practic egale ale IgN şi Ig/Sp, traduse prin incidenţe asemănătoare a HPT de tip B.



Scanned with OKEN Scanner

Deoarece, ambele studii au fost întreprinse după introducerea obligatorie a testării HBsAg la donatori, incidența HPT este prea mică pentru a putea trage anumite concluzii.

#### 4.3.1.2. Profilaxia de postexpunere

Studiul experimental a lui Krugman (1973) s-a dovedit a fi de primă importanță nu numai pentru prioritate, dar și pentru faptul că a jalonat direcțiile ulterioare de aplicare a profilaxiei pasive de postexpunere. Rezultatele acestui studiu au demonstrat că antigenemia HBs a fost statistic semnificativ mai mică la grupul protejat cu Ig/Sp, comparativ cu grupul protejat cu IgN și cel neprotejat.

Profilaxia de postexpunere se poate adresa contacților sexuali ai persoanelor contaminate; celor cu evidențe sigure de infectare; nou-născuților din mame contaminate cu HBV.

În ceea ce privește protecția contacților sexuali ai persoanelor cu evidențe de infecție B, Redeker (1975) a remarcat o acțiune protectivă netă a Ig/Sp, menționînd o incidență a hepatitei B de 4% la cei imunizați cu Ig/Sp față de 27% la cei care au primit IgN, preparate din plasmă fără anti-HBs. Mai recent, Perrillo (1984) a studiat efectul comparativ al IgN și Ig/Sp la contacții intimi ai persoanelor cu infecții acute B. În acest sens, 40 din 60 contacți au fost profilactizați cu IgN sau Ig/Sp, în doză de 0,06 ml/Kg corp, restul de 20, primind două doze echivalente. Nici rata de atac a infecției clinice (0 și 4,8%) și nici incidența HBV (11% și 19%) nu au fost semnificativ diferite la grupele studiate. Aceste rezultate conduc la concluzia că IgN, loturi recente, precum și Ig/Sp pot conferi, la contacții intimi ai bolnavilor cu hepatită acută B, protecție față de boală (probabil prin imunizare pasiv-activă).

Studiile lui Grady (1975) și Seeff (1978) au apreciat eficiența imunoprofilaxiei pasive prin IgN și Ig/Sp în caz de *contaminări percutane accidentale cu HBV*.

Urmărind timp de 6 luni eficiența a trei categorii de Ig (cu titru scăzut de anticorpi 1 : 50, cu titru intermediar 1 : 5000 și cu titru ridicat 1 : 500.000), administrate la personal medical cu evidențe sigure de contaminare cu HBV, la 7, 25 și 35 de zile de la expunere, Grady (1975) nu a remarcat diferențe semnifcative în incidența hepatitei, la cele trei grupe (8,7%, 7,3% și 7,2%); rezultate confirmate de studii ulterioare (Grady, 1983).

Administrînd Ig/Sp cu titru de 1 : 100.000 și IgN fără anti-HBs, la 7 și 28 de zile după contaminarea percutană cu HBV, la un număr de 419 persoane, Seeff (1978, 1982) a observat, după o perioadă de 9 luni, o diferență semnificativă a ratei de infecție cu HBV între cele două grupe (1,4% la cei protejați cu Ig/Sp și 5,9% la grupa de control).

Deși cele două studii sînt asemănătoare în unele privințe (grupa de populație studiată, modul de execuție, aproximativ același număr de persoane incluse în studiu), totuși sînt rezultate contradictorii. Pe cînd în studiul lui Grady, în care utilizează Ig/Sp cu titruri mari și IgN cu titruri mici, nu s-au găsit diferențe, în studiul lui Seeff a apărut efectul net al Ig/Sp. Grady sugerează că fragmentarea Ig/Sp, care s-a produs în cursul studiului, ar fi putut interfera capacitatea lor de neutralizare.



Scanned with OKEN Scanner

Ambele studii au evidențiat însă următoarele: neapariția hepatitei B la persoanele expuse virusului, dar care au avut un nivel preexistent de anti-HBs; corelația între dezvoltarea hepatitei B și expunerea la sînge cu evidențe pozitive atît pentru HBsAg cît și pentru HBeAg; neapariția hepatitei la persoane expuse la sînge provenind de la cazuri cu hepatită fulminantă; eficiența dozelor multiple de Ig.

Reexaminarea diferitelor loturi de Ig prin metode de mare finețe a sugerat că Ig/Sp induc o imunizare pasiv-activă, în timp ce IgN, deținînd urme oculte de HBsAg, induc o imunitate activă (Hoofnagle, 1979).

O altă posibilitate de aplicare a profilaxiei de postexpunere o găsim în prevenirea *transmiterii perinatale a infecției cu HBV*, sumarizată în tabelul 20.

*Tabelul 20*

**Prevenirea transmiterii perinatale a HBV cu imunoglobuline specifice**

| Autorul | Nr. examinări | Starea mamelor | Studiu dublu orb | Eficiența Ig/Sp |
|---|---|---|---|---|
| Kohler (1974) | 11 | purtătoare de virus și hepatită acută | nu | da |
| Beasley (1978) | 109 | purtătoare de virus | da | nu |
| (1983) | 125 | purtătoare de virus | da | da |
| Iwarson (1979) | 1 | purtătoare de virus | nu | da |
| Reesink (1979) | 21 | purtătoare de virus | nu | da |
| Jhaveri (1980) | 13 | purtătoare de virus | nu | da |
| Yano (1980) | 201 | purtătoare de virus | nu | da |
| Stevens (1981) | 73 | purtătoare de virus | da | da |
| (1982) | 97 | purtătoare de virus | da | da |
| Tong (1985) | 11 | hepatită acută | da | da |
| Faschini (1985) | 149 | purtătoare de virus | da | da |
| Winsnes (1986) | 6 | purtătoare de virus | da | da |
| Yoshikawa (1986) | 31 | purtătoare de virus | da | da |

Cu excepția primului studiu a lui Beasley (1978), toate celelalte, deși cu un număr redus de persoane în experiment, au indicat eficiența Ig/Sp în prevenirea contaminări copiilor născuți din mame infectate (HBsAg și $HBeAg^+$), mai ales cînd administrarea s-a făcut prin doze multiple.

Se preconizează deci, că imunoprevenția pasivă, în cură de preexpunere, să nu fie utilizată, eventual în viitor se vor folosi Ig/Sp pentru neutralizarea infectivității unor produși plasmatici (factorul VIII și IX).

Imunizarea personalului medical și a pacienților din unități de dializă sau alte unități cu risc mare de contagiune nu este recomandată decît în situația în care măsurile de prevenție generale, nespecifice, nu au dat rezultate. În asemenea cazuri, se pot utiliza ambele feluri de Ig în doze de 0,05—0,07 ml/kg corp, la interval de 4 luni (Morbidity Mortality Weekly Report 1984).



Scanned with OKEN Scanner

Cura de postexpunere se recomandă în expuneri la sînge care ar putea conține HBsAg, cum este contaminarea percutană sau permucoasă prin instrumente medicale sau de uz comun; în expuneri perinatale; copiilor născuți din mame cu evidențe de infecție (Reesink, 1979), (Stevens, 1982), (Tabor, 1985), (Winsnes, 1986); contacților sexuali ai persoanelor cu hepatită acută B, nu mai tîrziu de 14 zile de la contact. O eficiență mărită, însă, în asemenea situații, are combinarea Ig/Sp cu vaccinul hepatitic B.

### 4.3.2. IMUNOPREVENȚIA ACTIVĂ

Necesitatea obținerii unui vaccin care să prevină infecția cu HBV s-a impus din cauza existenței unui număr mare de persoane supuse riscului de contaminare, din cauza urmărilor sechelare pe care această infecție le produce, precum și din cauza cheltuielilor pe care le cauzează.

Încercările nereușite de a cultiva HBV pe linii celulare a îngreunat și a întîrziat obținerea unui vaccin convențional.

Cu toate greutățile întîmpinate, imunizarea activă, ca măsură de prevenție a infecției cu HBV, este astăzi o realitate (McAuliffe, 1982).

Munca de pionierat în imunoprofilaxia activă aparține lui Krugman (1970, 1973) și Soulier (1972) care, plecînd de la constatarea că serurile HBsAg pozitive încălzite nu mai sînt infecțioase, dar sînt imunogene, inducînd protecție față de o provocare ulterioară, au utilizat aceste seruri ca preparate vaccinale. Determinările serologice efectuate persoanelor imunizate după provocare cu virus viu au demonstrat că preparatele vaccinale au indus numai o protecție parțială (față de boală dar nu față de infecție), respectiv că, la condițiile utilizate de Soulier, inactivarea HBV nu a fost completă.

În ultimii ani, cercetările efectuate în direcția obținerii unui vaccin hepatitic B, au cunoscut o mare dezvoltare, în multe țări fiind deja manufacturate vaccinuri derivate din plasma umană $HBs^+$ sau sînt experimentate vaccinuri sintetizate chimic, vaccinuri recombinante.

Obținerea unui vaccin presupune existența unei surse de imunogeni, tehnologii adecvate de preparare, metode corespunzătoare de inactivare, cînd se pornește de la plasma umană, aprecierea inocuității și imunogenității vaccinului.

#### 4.3.2.1. Surse de imunogeni

În absența posibilităților de cultivare a HBV *in vitro*, singura sursă pentru obținerea vaccinului din prima generație rămîne plasma umană, provenită de la purtători cronici de HBsAg.

Organizația Mondială a Sănătății (1977) a recomandat selectarea de plasmă HBsAg pozitivă, dar fără evidențe de HBeAg sau HDNAP. Asupra acestei recomandări s-a revenit ulterior (1979), deoarece excluderea unităților de plasmă care conțin acești markeri ar reduce sau ar face chiar imposibilă obținerea de vaccin.



Scanned with OKEN Scanner

Folosirea plasmei HBeAg pozitivă nu s-a dovedit a avea repercusiuni la vaccinare, cu condiția ca inactivarea vaccinului să fie corespunzătoare.

Thomssen (1982) a arătat că 50% din unitățile de plasmă din R. F. Germania, care sînt HBeAg negative, conțin suficient HBsAg pentru prepararea vaccinului. În asemenea condiții însă, este necesară o cantitate de 2—3 ori mai mare decît dacă s-ar folosi plasma HBeAg pozitivă.

#### 4.3.2.2. Metode de preparare a vaccinului

Vaccinul hepatitic B, derivat din plasma umană a purtătorilor de HBV, considerat vaccin din prima generație, a fost brevetat în multe țări. Deoarece pentru acest tip de vaccin, singura sursă de imunogeni rămîne plasma umană, teoretic și practic ar fi posibil ca vaccinul să conțină urme reziduale de HBV, deci să fie infecțios sau prin intermediul lui să fie introduse în organismul receptor componente gazdă modificate, care, reacționînd cu proteinele proprii, să declanșeze un răspuns autoimun. De asemenea, s-a ridicat problema vehiculării de către vaccin a altor agenți infecțioși, inclusiv a agentului cauzal al SIDD (HTLV-III, LAV) existent în plasma donatorilor. Evitarea unor asemenea reacții secundare a fost obținută prin utilizarea ca sursă de imunogeni a purificatelor de 22 nm ale HBsAg, obținute prin combinarea procedurilor biofizice cu cele biochimice (Reesink, 1976, 1981), (Hilleman, 1978, 1979, 1982), (Cabasso, 1978), (Maupas, 1978), (Maynard, 1978), (Prince, 1978), (Dreesman, 1981), (Shikata, 1982), (Brummelhuis, 1983), sau a polipeptidelor HBsAg (Peterson, 1978), (Barin, 1979), (Dreesman, 1981), (Hollinger, 1982), (Pontisso, 1984).

Procedeele de purificare înlătură infectivitatea HBV la concentrația de $10^4$ $DIC_{50}$ din plasma originală. Pentru o plasmă care conține HBV rezidual de $10^7$ $DIC_{50}$, procedeele de purificare nu înlătură complet infectivitatea, în asemenea cazuri fiind necesară inactivarea virusului rezidual. Tratamentul termic (60°C timp de 10 minute) s-a dovedit insuficient pentru inactivarea titrurilor ridicate de virus. Se recurge mai frecvent la uree 8M, pepsină la pH2 și formaldehidă 1 : 40.000 sau asocierea formaldehidei cu căldura.

Ultracentrifugarea dublă (izopicnică și zonală) înlătură infectivitatea a $10^4$ $DIC_{50}$ HBV/ml; tratamentul cu pepsină (1 µg/ml la pH 2, timp de 18 ore, la 37°C) inactivează $10^5DIC_{50}$, iar adăugarea de uree (8M, 37°C timp de 4 ore) inactivează tot $10^5$DIC (Morbidity Mortality Weekly Report, 1982).

Shikata (1982) a estimat că, după purificări, aproximativ 10—100 $DIC_{50}$, de virus rămîn în plasmă, această infectivitate putînd fi înlăturată prin tratament cu formaldehidă 1 : 2.000.

Dintre constituienții chimici ai HBsAg, ingredientul activ necesar producerii de vaccin hepatitic B este glicoproteina.

Pelipeptidul major al HBsAg, produs de translație al genei „S", este format din 226 aminoacizi cu greutăți moleculare între 22 și 26.000 daltoni, iar în forma glicozilată, cu greutăți moleculare de 28—30.000. În electroforeză HBsAg purificat are două polipeptide majore p 25 și gp 30, aceste polipeptide, în comparație cu particulele intacte ale HBsAg, sînt mai înalt imunogene și nu sînt infective.



Scanned with OKEN Scanner

Vaccinul obținut de Skelly (1982), Howard (1982), Hollinger (1984) și care conține polipeptide agregate în micelii, cu expunerea stratului hidrofil la suprafață, s-a considerat a fi o alternativă a unei noi generații de vaccin; tehnica de preparare este ușor de adaptat la scară largă, vaccinul avînd imunogenitate superioară celui realizat din particule intacte de HBsAg. Deoarece și la vaccinurile micelare, sursa de material imunogen rămîne plasma umană, prețul de cost fiind ridicat, în opinia lui Schalm (1986), acest tip de vaccin nu va înlocui vaccinul derivat din plasmă.

Institutul Cantacuzino București a obținut un model experimental de vaccin hepatitic B, reprezentat de HBsAg intact cu punct de plecare plasma purtătorilor sănătoși. Purificarea HBsAg s-a făcut prin precipitări selective cu PEG, cu sulfat de amoniu, digestie cu pepsină și cu uree, ultracentrifugări, ultrafiltrări, cromatografie de afinitate cu imunosorbenți, fază solidă, preparați cu seruri antifracțiuni proteice plasmatice. Fracționarea HBsAg în polipeptide s-a făcut cu DSS-mercaptoetanoluree, DSS(+mercaptoetanol) și triton x-100, iar separarea polipeptidelor, cu greutăți moleculare între 10—30.000 daltoni, prin ultrafiltrare pe membrane Amicon $PM_{10}$ și $PM_{30}$. Atît HBsAg purificat cît și polipeptidele izolate au indus anticorpi specifici la animalele de experiență (Butur, 1982, 1985). Testele de control au arătat că acest preparat corespunde din punct de vedere al purității, inocuității, absenței de virusuri adventițiale, al conținutului în aluminiu, respectiv al lipsei de infectivitate (Butur, 1985).

Ținînd seama de greutatea moleculară mică a polipeptidelor imunogene, s-au abordat secvențele aminoacizilor constituienți și s-au obținut *polipeptide sintetizate chimic,* care reprezintă o bună alternativă pentru producerea de vaccin (Neurath, 1984), (Shih, 1984).

Gena „S" a HBV codifică pentru 226 aminoacizi, dispuși în straturi alternative, hidrofobe și hidrofile (Tiollais, 1984). Se presupune că regiunile hidrofile sînt dispuse la suprafața virionului și pe formațiunile sferice și filamentoase ale HBsAg, în timp ce regiunile hidrofobe, probabil servesc pentru ancorarea polipeptidului la secțiunea lipidică a învelișului viral.

Se crede că aminoacizii regiunii hidrofile conțin determinanți antigenici, care stimulează inducerea de anticorpi protectivi la gazdă.

Prezona „S" are rolul de a codifica pentru peptida 55, care este exprimată ca porțiune N-terminală a peptidei 33 K și 36 K a HBsAg (Neurath, 1984).

Hermann (1984) a descris alte două polipeptide, 42 K și 39 K, analoage cu peptida 36 K și situate, de asemenea, la suprafața virionului.

Atît polipeptidele stratului hidrofil al genei „S" cît și cele ale regiunii „pre-S", care conțin secvențele amino-acizilor 110—137, 138—149, 122—137, 135—155 și 1—20, 21—47, 48—81, 156—185 au fost sintetizate *in vitro* (Hopp, 1981), (Lerner, 1981), (Dreesman, 1982, 1984), (Neurath, 1982, 1984), (Shih, 1984, 1985), (Milich, 1985).

Una din problemele care se ridică în cazul preparării vaccinului din polipeptide sintetice este eficiența ceva mai mică și imunogenitatea mai slabă pe care o au. În scopul de a mări imunogenitatea polipeptidelor sintetice, s-a încercat adăugarea unor adjuvanți de tip Freund sau dimuramil, sau cuplarea polipeptidelor cu un suport proteic, serum albumina umană sau anatoxina tetanică (Muller, 1984). Astfel de peptide cuplate



Scanned with OKEN Scanner

suporturi proteice au indus la animale (cimpanzei, șoareci sau iepuri) formarea de anticorpi anti-HBs.

Peptidele corespunzătoare reziduului de amino-acizi 110—137 a subtipului *y* al HBsAg au indus la cimpanzei formarea de anticorpi anti-y.

Polipeptidele sintetice corespunzătoare reziduului proteic 1—20 și 48—81 al HBsAg au indus la iepuri anti-HBs, la o concentrație echivalentă cu 9375 și 6250 mIU/ml, anticorpii menținîndu-și titrul de 1 : 625 mai mult decît 12 săptămîni (Shih, 1985).

Deși un vaccin hepatitic B derivat din plasma persoanelor cronic infectate cu HBV, vaccin din prima generație, a fost comercializat în 1982 în mai multe țări, utilizarea lui nu a avut un impact major asupra morbidității prin hepatită B din cauza faptului că, avînd un preț de cost ridicat, nu a putut fi aplicat pe scară largă (Goldsmith, 1984), (Grob, 1984), (Schalm, 1986).

Perspective promițătoare pentru un vaccin cu calități superioare au fost aduse de vaccinurile obținute prin *tehnologia de recombinare DNA și de vaccinurile recombinante vii* (Fig. 16).

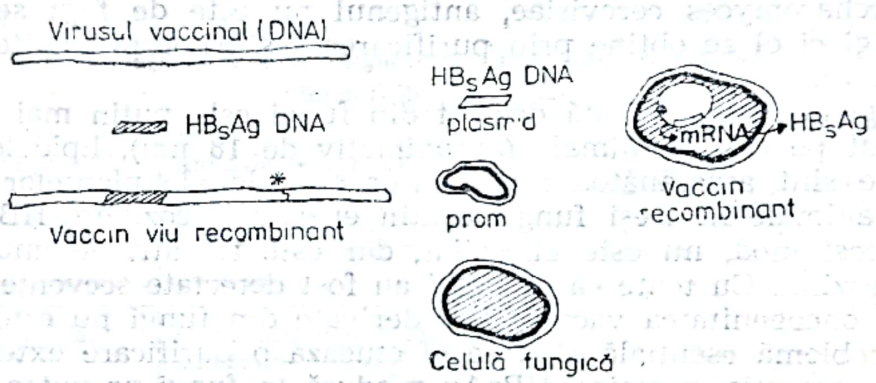



*Fig. 16* **Reprezentarea schematică a producerii vaccinului hepatitic B recombinant (după Schalm 1986).**

Punctul de plecare în obținerea unui vaccin recombinant a fost stabilirea secvențelor nucleotidice ale genomului viral al HBV. În acest sens, de o deosebită importanță este gena „S", care codifică HBsAg, antigen care a putut fi izolat cu enzime restrictive și introdus în plasmide, cu multiplicare ulterioară de HBsAg-DNA.

Smith (1983) și Moss (1984) inserează genomul HBV conținînd gena „S" în virusul vaccinal, creînd astfel premisele pentru un *vaccin recombinant viu.*

Inserția s-a făcut într-o zonă „silențioasă" a genomului vaccinal, regiune neimplicată în replicarea virală.

Cu virusul vaccinal recombinant au fost imunizați iepuri, la care s-au indus, pe lîngă leziuni vaccinale, și formarea de anticorpi anti-HBs.

Rezultatele preliminare ale imunizărilor efectuate cu vaccin recombinant, viu pe cimpanzei (Moss, 1984) nu au demonstrat apariția unui răspuns primar de anti-HBs, dar după provocare cu HBV viu a apărut un răspuns secundar de anticorpi sau o infecție HBV inaparentă, urmată de seroconversie.

Avantajele vaccinului recombinant viu sînt prețul de cost mai redus și siguranța acestuia, dezavantajul constînd însă în incidența rela-



Scanned with OKEN Scanner

tiv ridicată a reacțiilor postvaccinale (Purcell, 1985). Pentru acest motiv, este în studiu utilizarea unor tulpini atenuate de virus vaccinal.

Alți vectori de exprimare a HBsAg-DNA sau a plasmidului HBsAg-DNA sînt celulele procariotice, spre exemplu E. coli (Burell, 1979), (Pasek, 1979), (Charnay, 1980), (Edman, 1981), (McKay, 1981), (Cohen, 1982), (De Wilde, 1984), (Lee, 1986) sau celulele eukariotice (celulele HeLa, Saccharomyces cerevisiae), (Hirschman, 1982), (Burnette, 1984), (Dienstag, 1984), (Jilg, 1984), (McAleer, 1984), (Murray, 1984), (Scolnick, 1984), (Valenzuela, 1984), (Schalm, 1984, 1986), (Brown, 1986), (Hollinger, 1986).

Hirschman (1982), utilizînd culturi celulare HeLa transfectate cu genomul HBV, obține în lichidul de cultură atît HBsAg cît și HBeAg, iar McLeer( 1984) utilizează, în același scop, o linie celulară derivată din hepatom uman.

Celulele eukariotice secretă, în mediul de cultură, HBsAg virtual identic cu HBsAg găsit în plasma persoanelor infectate, cu un diametru de 20—22 nm, glicozilat, avînd aceeași densitate și spectru antigenic ca și HBsAg natural.

În cazul utilizării, ca vector de exprimare, a celulelor eukariotice de tipul Saccharomyces cerevisiae, antigenul nu este de fapt secretat de către fungi ci el se obține prin purificarea resturilor provenite în urma lizei celulare.

Antigenul de suprafață derivat din fungi este puțin mai mic decît cel obținut pe celule animale (aproximativ de 18 nm), lipidele pe care le conține sînt asemănătoare mai mult cu cele ale plantelor decît cu cele ale animalelor. Deși fungii conțin enzime glicozilate, HBsAg obținut în acest mod, nu este glicozilat, dar este tot atît de imunogen ca și cel glicozilat. Cu toate că în fungi au fost detectate secvențe „oncogenic-like", oncogenitatea vaccinurilor derivate din fungi nu este considerată o problemă esențială cînd se efectuează o purificare extentivă. De asemenea, teoretic, proteina HBsAg produsă în fungi ar putea fi contaminată cu componente plasmidice sau fungice. Testările efectuate pe șoareci sau pe voluntari umani nu indică însă, clinic sau imunologic, existența unor reacții față de contaminanții putativi (Scolnick, 1984), (Kuwert, 1985).

Anticorpii apăruți în urma imunizării cimpanzeilor cu acest tip de vaccin (McAleer, 1984) sînt îndreptați față de determinantul „a" al HBsAg, majoritatea cercetătorilor considerînd că acest tip de anticorpi au calități protective.

Pînă în prezent peste 8 institute sînt angajate în producerea de vaccin derivat din fungi, vaccin cu potențial imunogen (apreciat pe om) egal cu cel al vaccinurilor deja comercializate.

Se consideră deci, că vaccinul hepatitic B recombinant, prin calitățile sale: siguranță, imunogenitate, eficiență, prin prețul de cost mai redus și prin faptul că sursa de imunogeni, necesară pentru obținerea lui, nu este infectivă, va fi vaccinul general acceptat pentru imunizări în masă (Schalm, 1986).

Recent, s-a dovedit că HBcAg sau părți ale acestuia, reprezentate de HBeAg, sînt implicați în acțiunea protectivă față de infecția cu HBV (Tabor, 1984), (Purcell, 1985), (Schalm, 1986). Această concluzie a decurs și din observația că imunizarea cimpanzeilor cu HBcAg îi protejează față de o provocare cu HBV viu; unele animale dezvoltînd anti-HBe (Murray, 1984).



Scanned with OKEN Scanner

S-au acumulat, de asemenea, evidențe că HBV are un al doile antigen de suprafață (HB pre-SAg), codificat de regiunea „pre-S" a genomului viral (Schalm, 1986). De această complexitate trebuie să se țină seama în viitor în producerea de vaccin (Purcell, 1986), vaccinurile recombinante trebuind să conțină, pe lîngă HBsAg, și HBcAg sau HB pre-SAg (Schalm, 1986), asemenea vaccinuri fiind probabil mai înalt imunogene decît cele care conțin numai HBsAg (Coursaget, 1985), (Hallström, 1986).

### 4.3.2.3. Siguranța preparatelor vaccinale

Testul de siguranță al vaccinului hepatitic B se realizează printr-o serie de experimentări *in vivo* și *vitro* (tabelul 21), pentru aprecierea sterilizării bacteriene și virale a plasmei ca sursă de imunogeni, a antigenului purificat și a produsului final.

*Tabelul 21*

**Modalități de testare a siguranței vaccinului antihepatită B**
(după Hilleman, 1982)

| | |
|---|---|
| **Amestecul de plasmă:** | animale (șoareci adulți și sugari)<br>ou embrionat de găină (membrana corioalantoidiană și lichid alantoidian)<br>culturi de celule (Vero-rinichi de maimuță și $W_{138}$ — diploide umane) |
| **Antigenul purificat:** | sterilitate microbiană<br>substanțe de grup sanguin<br>Ig umane de tip M<br>proteine (determinari prin procedeul Lowry)<br>formaldehidă<br>substanțe pirogene (determinări pe iepuri)<br>imunogenitate (determinări pe cimpanzei) |
| **Produsul final:** | siguranța generală (șoareci și cobai)<br>prezența formaldehidei libere<br>tiomersal<br>alaun<br>potența (determinări pe șoareci sau determinări cantitative în RIA). |

### 4.3.2.4. Aprecierea imunogenității vaccinului

Aprecierea imunogenității vaccinului hepatitic B s-a făcut prin experimentări pe animale.

S-au administrat, în acest scop, la cobai, vaccinuri derivate din plasmă și care au conținut 0,1—1 μg HBsAg, vaccinuri care au stimulat un răspuns de anti-HBs, în peste 50% din animale.

Hilleman (1978) utilizează, alături de cobai, și șoareci, demonstrînd apariția imunității tradusă prin prezența anti-HBs în 90%, respectiv în 70% și 10% din animalele, inoculate cu doze de 10 μg, 5 μg și 1 μg proteină HBs.



Scanned with OKEN Scanner

Consecutiv constatării lui Barker (1973) că infecția cu HBV poate fi transmisă la cimpanzei, controlul inocuității și aprecierea eficienței vaccinului a fost efectuată pe cimpanzei. (Purcell, 1975), (Buynak, 1976), (Maupas, 1976), (Reesink, 1976, 1981, 1982, 1983), (Cabasso, 1978), (Purcell, 1978), (Prince, 1978), (Krugman, 1979), (Shikata, 1982), (Brummelhuis, 1983), (Tabor, 1986).

### 4.3.2.5. Posibilități de aplicare a vaccinării antihepatită B

Cu precădere, aprecierea imunogenității vaccinurilor deja brevetate s-a făcut prin administrarea lor preventiv la persoane supuse riscului iminent de contaminare cu HBV. În cadrul unor asemenea studii a fost remarcat efectul protectiv al vaccinului administrat după expunerea organismului la virus.

**Aplicarea vaccinării în scop preventiv.** Rezultatele a 3 studii de amploare au dovedit, inițial, eficiența vaccinării aplicată preventiv la persoane cu risc de contaminare: homosexuali, copii din zone endemice ale infecției B și la personal medical (Szmuness, 1980), (Maupas, 1981), (Crosnier, 1981), eficiență tradusă prin răspunsuri de anti-HBs de 94—96% și cu rate de atac a infecției B de 3—6% (tabelul 22).

*Tabelul 22*

**Rezultatele unor studii de vaccinare anti-hepatită B**

| | Szmuness (SUA) 1980, 1982 homosexuali | | Maupas (Franța) 1981 copii Senegal | | Crosnier (SUA) 1981 personal medical | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | V | C | V | C | V | C |
| Persoane susceptibile | 549 | 534 | 195 | 238 | 164 | 154 |
| Nr. doze/subiect | 3 | 3 | 4 | 4 | 3 | 3 |
| Răspuns anti-HBs | 96% | — | 94,5% | — | 94% | — |
| Rata de atac cu HBV | 3,4% | 27% | 2,9% | 10,3% | 3,6% | 12,3% |
| Starea de portaj cronic de HBsAg | — | — | 1,7% | 7,2% | — | — |
| Reacții adverse | 24,3% | 21,4% | — | — | 17% | 15% |
| Perioada de urmărire | 2 ani | | 1 an | | 1 an | |

V = vaccinați
C = grupul de control

La *homosexuali,* Francis (1982) a înregistrat apariția anti-HBs în 80—85% din cazuri după imunizarea cu două doze de vaccin, iar Coutinho (1983), Ostrow (1984) și Bienzle (1985) remarcă un răspuns, de peste 90%, aproape 10% din persoane au fost areactive, dintre acestea 60% au avut un nivel mic de anticorpi după doza a doua de vaccin.

Avînd în vedre riscul deosebit de mare al infecției cu HBV în *unități de dializă,* eforturile au fost canalizate spre aprecierea eficienței vaccinărilor în aceste unități. Maupas (1978), imunizînd 264 persoane, dintre



Scanned with OKEN Scanner

care 73 pacienți dializați și 191 cadre medicale, a înregistrat un răspuns bun de anticorpi la cadrele de spital (93%) și un răspuns mai slab (69%) la pacienți. Extinzînd cercetarea la 211 pacienți și 936 cadre, același autor (1981) a remarcat, la pacienți, o seroconversie asemănătoare (69,2%), mai mare la tineri sub 40 de ani (93%), față de cei peste această vîrstă (37%). În general, pacienții imunosupresați au un răspuns imun mai slab (44—63%), fenomen notat de Crosnier (1982), Guesry (1982). Couroucé 1984), Benhaman (1984), Regenstein (1984), Stevens (1984), Taylor (1984), Weintberg (1985). Răspunsul imun al pacienților cu transplant renal este și mai slab. Feuerhake (1983) constată, după 1 an de la imunizare, un răspuns de anti-HBs de 9,3% la cei cu transplant renal, de 57,3% la cei dializați cronic, în timp ce la personalul medical din aceste unități, seroconversia a fost de 96%.

Numai 20% din copiii cu *leucemii* sau *limfoane nehodgkiniene* vaccinați au dezvoltat anticorpi, comparativ cu 90—100% din pacienții cu sindrom Down sau cu alte tulburări mintale, dar și la aceștia, titrul de anticorpi fiind mic (Diwan, 1984), (Heijtink, 1984), (Taylor, 1984), (Whal, 1984).

Faptul că majoritatea alcoolicilor vaccinați nu au dezvoltat anti-HBs după imunizarea activă, precum și faptul că la cei la care a apărut imunitatea, titrul anticorpilor a fost de șase ori mai mic, comparativ cu cel al altor categorii de subiecți vaccinați, dovedește o areactivitate a acestora, datorată probabil alterării funcției celulelor „T" (Lybecker, 1983).

Rata de infecție cu HBV la pacienți dializați sau cu transplant renal imunizați a fost mai mare (21%) față de cea a personalului medical (3,6%), respectiv a grupului de control (45 și 12,3%), (Guesry, 1982).

Stevens (1980) a încercat să elucideze dacă numărul dozelor de vaccin administrate pacienților dializați influențează răspunsul de anti-HBs. În acest scop, a imunizat 79 pacienți cu vaccin ce conținea 40 µg HBsAg/ml, cu două respectiv trei doze. În primele luni, subiecții care au primit 3 doze au avut un nivel mai ridicat de anti-HBs, după rapelul de la 6 luni, diferența dintre grupe nu a mai fost semnifcativă. Autorul a remarcat un răspuns mai bun la femei față de bărbați, fenomen înregistrat și de Heyward (1984) după imunizarea a 1693 persoane.

Într-un studiu dublu-orb, efectuat pe 1330 *cadre medicale,* utilizînd HEPTAVAX-B (20 µg), Dienstag (1982) a notat, după prima lună, că 50% au avut evidențe serologice de anti-HBs, un nivel de două ori mai mare decît cel observat la homosexualii care au primit 40 µg/ml. După un rapel, efectuat la 6 luni, rata anticorpilor s-a ridicat la 97%. S-au semnalat 5 cazuri de infecție, 4 la grupa de control și 1 caz la vaccinați.

Goudeau (1982), urmărind cinetica răspunsului de anti-HBs la 482 cadre medicale, a remarcat o creștere progresivă a titrului de anticorpi după a doua și a treia doză de vaccin. Numeroși autori (Stevens, 1980), (Krugman, 1981), (Matsaniotis, 1981), (Dienstag, 1982), (Briggs, 1983), (Reesink, 1983, 1984), (Zanetti, 1984) au adus, de asemenea, argumente în favoarea unui răspuns imunologic bun (peste 95%), răspuns identic (Brown, 1986), (Davidson, 1986), (Deinhardt, 1986), (Stevens, 1986) sau mai bun, la utilizarea vaccinului recombinant față de cel derivat din plasmă (Schalm, 1985, 1986), (Yano, 1986).

Au fost înregistrate unele diferențe în modul de răspuns al persoanelor față de vaccin. Spre exemplu, vîrsta la care se aplică vaccinarea sau starea imunologică a persoanelor înainte de vaccinare au importanță. În

Scanned with OKEN Scanner

general, vaccinul asigură protecția superioară la copii față de adulți (Kätzner, 1983), chiar în prezența eventuală a anti-HBs induși pasiv de mamă (Maynard, 1984).

Investigații efectuate în acest sens la copii sub 2 ani au arătat reacții de răspuns favorabile (94,5—96,5%), consecutiv vaccinării aplicate pînă la această vîrstă (Maupas, 1981), (Barin, 1982), (Goudeau, 1982), sau chiar la copii sub vîrsta de o lună (Hilleman, 1980). Maupas (1981) a constatat că imunizarea activă induce la copiii inițial seronegativi, pentru markerii HBV, formarea de anti-HBs în 70,5%, după prima doză, în 94%, după a doua și în 94,5%, după a treia doză.

Rezultate similare au fost notate de Matsaniotis (1981), Lee (1983), Kätzner (1983), Yvonnet (1984), Shiraki (1986).

Eficiența vaccinărilor la copiii din Senegal a fost dovedită de Goudeau (1982), prin reducerea de aproximativ 2 ori a portajului cronic, care, la persoanele imunizate, a fost de 8,7% comparativ cu 19,8% la grupa neimunizată. Studiul mai evidențiază, la fel ca și observațiile lui Lai (1986), necesitatea administrării vaccinului în zone endemice la vîrste cît mai mici, vaccinarea nedînd șansa ca infecția cu HBV să evolueze spre portaj.

Sînt numeroase dovezi că infecțiile cu HBV produse la vîrste mici induc portaj cronic, pentru anumite areale constatîndu-se și legătura între transmiterea perinatală, portajul de virus și apariția CHP.

Chiar și pentru zone cu incidențe scăzute ale transmiterii perinatale, datorită faptului că 90% din copii contaminați pot deveni purtători cronici, imunizarea se indică la copiii născuți din mame cu evidențe pozitive de infecție cu HBV (Maupas, 1981), (Barin, 1982), (Goudeau, 1982), (Mazel, 1983), (Zuckerman, 1983), (Zanetti, 1984).

**Administrarea vaccinului hepatitic B postexpunere la HBV.** Eficiența vaccinărilor este în general mai slabă sau chiar nulă cînd sînt administrate după contaminarea organismului, excepție făcînd vaccinurile: tetanic, rabic și hepatitic B.

Szmuness (1982), urmărind apariția evenimentelor serologice consecutive infecției cu HBV la vaccinați și o grupă de control, a observat că, în primele 60 de zile, evenimentele au fost apropiate ca frecvență la cele două categorii, deși ele au fost diferite ca structură: la persoanele din grupa de control, numărul cazurilor de hepatită clinic manifestă a fost mai mare față de vaccinați.

Deoarece perioada de incubație pentru infecția cu HBV, mai ales cînd doza de virus este mică, rareori este sub 60 de zile, Szmuness (1982) a considerat că expunerea la virus, în această observație, a avut loc înainte sau imediat după acțiunea de vaccinare, ceea ce a dus la concluzia că administrarea vaccinului în faza de incubație incipientă a bolii produce o hepatită abortivă sau atenuează fenomenele clinice.

De altfel, eficiența vaccinului hepatitic B în situații de post-expunere la virus a fost semnalată de Purcell (1978) pe cimpanzei și de McAuliffe (1982) la om.

Într-un studiu dublu orb de profilaxie activă de postexpunere, instituit pe 46 contacți sexuali ai pacienților cu hepatită acută B, Papaevangelou (1984) nu remarcă o rată de atac semnifcativ mai mare la grupa de control față de cei vaccinați. Vaccinarea pare să suprime infecția clinică, atacul acut în prima lună a fost mult mai scăzut (8,7% la vaccinați și 14,7% la grupul de control placebo).



Scanned with OKEN Scanner

#### 4.3.2.6. Indicații de vaccinare

Strategia de vaccinare diferă de la un areal geografic la altul, necesitatea aplicării ei fiind dictată de aspectul epidemiologic, de endemicitatea infecției, de factori economicosociali, culturali etc.

În zone cu endemicitate mică, imunizarea va fi instituită numai unor grupe selectate de persoane cu risc maxim de a contracta infecția.

Pentru areale cu endemicitate intermediară sau mare, unde majoritatea populației se poate contamina, mai ales copii, vaccinarea trebuie aplicată pe scară largă, incluzînd aceeași categorie de populație care beneficiază și de imunizarea antidifterică și antipoliomielitică.

Studiile de imunizare efectuate pînă în prezent au dovedit că vaccinul este bine tolerat de copii și induce o excelentă imunitate.

Inconvenientul major, existent deocamdată, este cantitatea insuficientă de vaccin și costul ridicat al acestuia.

Se cere în acest sens canalizarea tuturor eforturilor pentru regionalizarea producției de vaccin derivat din plasmă și accelerarea și aplicarea în cît mai multe țări a tehnologiei de producere a vaccinului bazat pe DNA recombinant.

Principalul lucru, așa cum arată Maynard (1984) și Zuckerman (1984, 1985), este că tehnologia de preparare a vaccinului există și, beneficiind de ea, se va putea stăvili, în viitor, această infecție.

Screeningurile serologice, efectuate în diverse areale geografice, au indicat că, în general, infecția cu HBV nu este deosebit de mare la populația adultă, totuși unele grupe au un risc crescut, aceste persoane putînd fi clasificate în:

— Persoane cu risc înalt, provenite din zone unde portajul de HBsAg este de pînă la 20%, cu o rată totală de contaminare pînă la 85%;

— Persoane cu risc mediu (portaj cronic de 1—8%, rata totală de contaminare între 15—80%);

— Persoane cu risc mic (antigenemie cronică 0,3% și o rată de infecție globală de 3—10%), (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1985).

Pentru zone cu incidențe relativ mici ale infecției cu HBV, OMS (1977) și Comitetul de Avizare a Practicilor de Imunizare din SUA (1982, 1985), precum și o serie de autori, indică aplicarea vaccinului în cură de *preexpunere*, pentru următoarele grupe de populație: personalul medical care vine în contact permanent sau destul de frecvent cu sînge sau derivate de sînge (personalul băncilor de sînge, laboratoarelor de serologie și biochimie), care efectuează tratamente injectabile sau manopere invazive (cadrele medicale din unități de dializă, transplant de organe, chirurgie, stomatologie, oncologie, terapie intensivă, obstetrică etc.), care este implicat în îngrijirea pacienților din unități cu endemicitate ridicată a infecției cu HBV (unități de alienați mintal); pacienți expuși dializei cronice sau care necesită transfuzii repetate și retardații mintal instituționalizați; homosexualii; narcomanii; contacții familiali și sexuali ai purtătorilor cronici de HBV; turiștii care urmează a se deplasa în zone endemice ale infecției B.

În cură de *postexpunere*, vaccinarea se recomandă: copiilor născuți din mame contaminate cu virus; personalului medical inoculat accidental cu HBV; contacților sexuali ai pacienților cu hepatită acută B.

Testarea serologică a persoanelor care urmează a fi vaccinate este în funcție de endemicitatea infecției din arealul respectiv și de riscul pe care ele îl comportă față de infecția cu HBV.

Scanned with OKEN Scanner

Pentru populația supusă unui risc înalt de contaminare, eficiența materială a vaccinării este mare cu tot costul ridicat al vaccinului. Pentru persoanele cu risc intermediar, cost-eficiența sînt la limită, deci vaccinarea se poate efectua fără o testare serologică prealabilă. La categoria de populație cu risc mic de contaminare cu HBV, screeningul anterior vaccinării este eficient (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1985).

Urmărirea postvaccinală se face pentru toți markerii HBV, fiind necesară mai ales testarea anti-HBs pentru a stabili dacă a apărut imunitatea, precum și pentru a evalua persistența ei sau necesitatea aplicării unui nou rapel.

Pe baza studiilor efectuate în acest sens, studii care au indicat un răspuns imun postvaccinal de pînă la 90% la persoanele reactive și un nivel adecvat de anti-HBs la 1/3 din persoanele areactive, se apreciază, în general, că nu este necesară testarea în masă a imunității postvaccinale, cu excepția eventual a pacienților dializați.

O părere contrară are Strikler (1984), care remarcă că 14% din persoanele vaccinate și cu un răspuns adecvat de anticorpi postvaccinal au prezentat în timp o scădere a nivelului de anticorpi, iar 18% nu mai prezentau în decurs de cîțiva ani anticorpi protectori. Aceste observații necesită însă confirmări.

#### 4.3.2.7. Doze și scheme de vaccinare

Doza de vaccin este apreciată în µg proteină HBsAg/ml și variază în funcție de firma producătoare, fiind în general de 40 µg, 20 µg și 10 µg.

Controale dublu orb au demonstrat că două inoculări de 40 µg/ml la interval de 1 lună și ulterior, o a treia, la 6 luni, induc un răspuns foarte bun de anticorpi de peste 96% (Szmuness, 1980), (Krugman, 1981), (Alter, 1982), (Hilleman, 1982), constatîndu-se o creștere marcată a incidenței anticorpilor după a doua și a treia doză (Dienstag, 1982), (Hillemn, 1982), (Goudeau, 1982), (Vranckx, 1983), (Deinhardt, 1984), (Reerink, 1984), (Scarlise, 1984).

S-a constatat o bună eficiență (răspuns de anti-HBs peste 94—95%) și la administrarea de doze mici de vaccin: de 20 µg sau 10 µg/ml (Krugman, 1981), (Szmuness, 1981), (Papaevangelou, 1984), (Ayoola, 1984); de 3—5 µg/ml (Hollinger, 1984), (Reerink, 1982, 1984), (Yvonnet, 1984), (Papaevangelou, 1985), (Readfield, 1985), (Yeoh, 1986), (Lai, 1986), sau chiar mai mici (Brzosko, 1983), (Goudeau, 1984), (Reerink, 1984).

Cantitatea de vaccin necesară pentru imunizarea persoanelor între 3 luni și 10 ani este de 0,5 ml (10 µg), la copii mai mari și adulți de 1 ml (20 µg), iar la pacienții imunosupresați de 2 ml (40 µg), (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1984, 1985). Intervalele dintre doze sînt de 1 și 6 luni, prelungirea lor asigură protecția satisfăcătoare, dar nivelul de anti-HBs nu apare decît după doza a treia.

Suplimentarea dozelor la persoane imunosupresate este încă o problemă neelucidată, unii autori susțin că nici doze mari de vaccin și nici numărul mai mare de inoculări nu influențează substanțial rezultatul (Taylor, 1984), alții (Stevens, 1980), (Feuerhake, 1983), (Couroucé, 1984), (Hadler, 1984), (Zanetti, 1984), (Amagase, 1986) consideră, din contră că, în asemenea situații, protocolul de vaccinare trebuie individua-



Scanned with OKEN Scanner

lizat, recomandînd suplimentarea dozelor sau o prevaccinare la cei cu transplant renal înainte de intervenție.

Administrarea vaccinului se face, în general, intramuscular. Cercetări mai recente au testat posibilitatea de administrare intradermică, cu seroconversii aproximativ egale cu cele obținute la administrarea intramusculară a vaccinului (Lemon, 1983), (Readfield, 1984, 1985), (Zoulek, 1984).

Compatibilitatea cu alte vaccinuri a fost studiată de către Coursaget (1986), care a administrat vaccin hepatitic B concomitent cu trivaccin (Di-Te-Per) și vaccin poliomielitic, înregistrînd un răspuns bun de anticorpi, identic, atît la imunizarea separată cu aceste produse vaccinale cît și la administrarea lor concomitentă.

Durata imunității postvaccinale nu este încă stabilită cu precizie, ea scade în general după 2—3 ani, mai ales cînd răspunsul primar de anti-HBs a fost mic (Hadler, 1984).

S-a constatat că la 5—8% din persoanele imunizate, titrul anti-HBs scade în timp la sub 10 IU/l, aceste persoane fiind susceptibile de a contracta infecția B, dar evoluția, în asemenea cazuri, are loc mai ales subclinic (Stevens, 1984).

Vaccinul trebuie administrat cu prudență în caz de afecțiuni cardiace sau la cei cu hipersensibilitate la componentele vaccinului. Nu se cunosc efectele vaccinului asupra produsului de concepție, dar, deoarece este un vaccin inactivat, riscurile par a fi neglijabile. Nu este stabilit dacă eliminarea virusului din vaccin are loc prin colostru, precauțiuni trebuind luate deocamdată la gravide și lăuze; graviditatea nefiind însă o contraindicație.

Răspunsul imunologic al organismului la vaccin este diferențiat în funcție de starea imunologică a persoanelor înainte de vaccinare.

S-a remarcat astfel (Maupas, 1982) că nu au dezvoltat portaj cronic de HBsAg postvaccinal 1,7% din copiii inițial seronegativi pentru markerii HBV, 53,9% din cei care aveau evidențe de contaminare (HBsAg pozitivi) la vaccinare și nici unul din copii care posedau anti-HBs și anti-HBc.

După 3 doze de vaccin, aplicat la 31 copii HBsAg pozitivi, Barin (1983) constată un portaj de 48,4% față de 66,7% portaj, înregistrat la copii HBsAg pozitivi imunizați diftero-tetano-pertusis.

Rezultate asemănătoare obține la adulți, Dienstag (1982), Hilleman (1982), Schalm (1983) ajungînd la concluzia că vaccinarea antihepatită B nu este eficientă la persoane cu infecție cronică.

#### 4.3.2.8. Reacții postvaccinale

Făcînd un bilanț al numeroaselor referiri (Szmuness, 1980), (Crosnier, 1981), (Dienstag, 1982, 1984), (Hilleman, 1982), (Deinhardt, 1983), (Feuerhake, 1983), (Scarlise, 1984), (Readfield, 1985) la posibile reacții după administrarea de vaccin hepatitic B, Comitetul de Avizare al Practicilor de Imunizare din SUA (1985) arată că, manifestările locale sau sistemice sînt, în general, limitate ca număr și intensitate, nu s-au înregistrat reacții îndepărtate, cazuri de HNANB sau de SIDD. Conform datelor aceluiași comitet, din cele 750.000 de persoane vaccinate, s-au înregistrat aproximativ 100 cazuri cu afecțiuni mai severe: altralgii sau reacții neurologice de tipul sindromului Guillain-Barré.



Scanned with OKEN Scanner

La două grupe de homosexuali, urmărite 3 ani după vaccinare, SIDD nu s-a produs cu o frecvență mai mare la vaccinați decît la cei neimunizați (Show, 1984). În trei studii vaccin-placebo, efectuate la homosexuali și personal medical, totalizînd 1927 subiecți, urmărirea timp de 24 de luni nu a depistat nici un caz de SIDD (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1985) (Dienstag, 1985), (Francis, 1986) la persoane vaccinate. Cu toate acestea se preconizează să fie urmărită mai atent apariția acestei afecțiuni între vaccinați.

#### 4.3.2.9. Avantajele și dezavantajele aplicării vaccinului hepatitic B

Avantajele și dezavantajele imunizării active în hepatita B au fost analizate din două perspective: risc-beneficiu și cost-eficiență (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1984).

Se afirmă că nu au fost obținute încă vaccinuri absolut și inechivoc „sigure", motiv pentru care la fiecare vaccin trebuie cîntărite riscurile și beneficiile.

Riscurile pe care le-ar induce vaccinul hepatitic B sînt:

— Apariția unor reacții autoimune ca urmare a contaminării vaccinului cu anumite componente reziduale ale plasmei sau cu proteine specifice hepatice. Testele pe cimpanzei, respectiv pe voluntari umani au indicat lipsa unor asemenea modificări; în prepararea vaccinului s-a căutat eliminarea în cel mai înalt grad a contaminărilor de tip antigen hepatic sau proteină gazdă (Krugman, 1971), (Maupas, 1976), (Raportul, OMS 1977);

— Posibilitatea ca vaccinul să conțină HBV rezidual viu ar fi un alt factor de risc, înlăturarea căruia s-a realizat prin inactivări corecte și testări pe cimpanzei a infectivității preparatului vaccinal;

— Prezența posibilă a altor agenți virali cu care donatorul de plasmă ar putea fi contaminat: HAV, VNANB, virusul herpetic, citomegalic, Epstein-Barr, papovirusuri (similare cu $SV_{40}$), lentivirusuri. (Creutzfeld-Jakob și Kuru), agentul SIDD (HTLV-III) etc.

Faptul că unele din aceste virusuri nu se transmit sau se transmit rar prin sînge (HAV și herpetic), faptul că sînt relativ labile, procedurile de purificare ale vaccinului și formalina le distrug.

Tratamentul cu uree (8M la 37°C, timp de 4 ore) inactivează myxovirusurile, poxvirusurile, togavirusurile, picornavirusurile, grupul corona și herpes. Virusurile asociate bolii Creutzfeld-Jakob și Kuru sînt inactivate de uree 6M, la o concentrație mai mică decît cea aplicată în prepararea vaccinului hepatitic B. În plus, transmiterea bolii Creutzfeld-Jakob la maimuță și a infecției NANB la cimpanzei exclude existența acestor virusuri în vaccin, deoarece inocuitatea vaccinului, apreciindu-se pe cimpanzei, asigură indirect și o probă de siguranță pentru aceste infecții. Formalina mai inactivează: HDV, parvovirusurile, retrovirusurile, inclusiv HTLV-III (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1982), (Brun-Vezinet, 1984), (Dienstag, 1985), (Baré-Sinoussi, 1985);

— Posibila introducere prin vaccin, în organismul uman, a proteinelor străine, de origine animală, cum sînt anticorpii din coloanele imunoadsorbante folosite pentru purificarea vaccinului, sau a unor antigene străine, enzime din plante sau bacterii, enzime utilizate pentru digestie, tot în procedeele de purificare. Excluderea în grad ridicat a acestor ti-



Scanned with OKEN Scanner

puri de contaminanți din vaccin înlătură pericolul de sensibilizare al gazdei față de aceste componente.

Deși unele din procedeele de purificare ale HBsAg, ca și testele de siguranță ale vaccinului efectuate pe cimpanzei necesită alocarea unor sume mari de bani, costul vaccinului hepatitic B nu depășește cu mult costul altor vaccinuri deja comercializate și introduse ca obligatorii în unele țări (Purcell, 1978), (Gerin, 1978), rămînînd totuși un vaccin scump.

O altă problemă care se ridică în legătură cu cost-eficiența este tendința de diminuare a numărului de donatori de sînge a căror plasmă conține cantități mari de HBsAg, problemă care, în viitor, trebuie să-și găsească un alt mod de rezolvare decît utilizarea plasmei ca material imunogen, de preferat obținerea de vaccinuri recombinante și sintetice.

Calcularea risc-beneficiului într-o vaccinare, implicit în cea antihepatită B, este complexă, ca depinzînd de rata de atac a infecției B, de tendința de evoluție a infecției, de condițiile economico-sociale etc. (Adler, 1983), (Coates, 1983), (Mendelson, 1983), (Hamilton, 1983), (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1984). Se ridică, de asemenea, problema urgenței introducerii vaccinării. Littenberg (1984) a demonstrat, spre exemplu, că, dacă s-ar introduce imediat vaccinarea și s-ar efectua 5 ani la 100.000 cadre medicale din unități de chirurgie, unde rata de infecție cu HBV este de 5% anual, s-ar preveni 4092 cazuri de hepatită icterică, 335 cazuri de HCA și 15 decese cu hepatită fulminantă. Dacă se amînă vaccinarea cu cîțiva ani, protecția scade la 40%.

Deși aplicată deocamdată limitat, vaccinarea anti-hepatită B a avut drept urmare o reducere a infecțiilor acute (Goudeau, 1984), (Grob, 1984) și a portajului cronic de virus din unități de dializă.

Vaccinările în masă, pentru zone cu mare endemicitate a infecției, ar putea preveni noi infecții, ar scădea instalarea portajului cronic și ar descrește incidența prin CHP (Blumberg, 1981), (Krugman, 1982), (Alter, 1982), (Zuckerman, 1984, 1985), (Ryder, 1986). Maynard (1983) consideră vaccinul hepatitic B ca un posibil vaccin anti-cancer, iar Blumberg (1985) susține că vaccinarea în masă va contribui la reducerea substanțială a HPT. Deoarece HDV are nevoie pentru multiplicarea sa de funcția helper a HBV, Gmelin (1983) și Rizzetto (1983, 1984) consideră că vaccinarea anti-hepatită B ar proteja indirect populația și față de infecția delta.

### 4.3.3. IMUNIZAREA PASIV—ACTIVĂ

Conceptul de imunizare pasiv-activă în hepatita virală a fost formulat de Stokes (1951), care a sugerat că anticorpii induși pasiv prin Ig fac ca infecțiile să evolueze inaparent sau subclinic, rezultînd o imunizare activă suprapusă celei pasive. Krugman (1971) documentează această supoziție, demonstrînd, la persoane imunizate cu Ig/Sp și supuse continu la HBV, reapariția de anti-HBs la cîteva luni după eliminarea lor din organism, observații similare fiind făcute la pacienți dializați și protejați cu Ig/Sp (Prince, 1978), (Seeff, 1978), sau la retardați mintal (Szmuness, 1974), (Hoofnagle, 1979).



Scanned with OKEN Scanner

Pornind de la observația că animalele (cobaii) tratate simultan cu vaccin și Ig/Sp induc totuși o imunitate activă (Thomssen, 1979), deci că existența în organism a unui nivel de anti-HBs nu interferează cu răspunsul activ indus de vaccin s-a trecut la aplicarea combinată a imunizării și la cimpanzei, rezultatele obținute (Deinhardt, 1981), (Szmuness 1981) confirmînd acest lucru.

Fezabilitatea procedeului de imunizare pasiv-activă în prevenirea infecției induse de HBV a fost demonstrată la om de Szmuness (1981), Denihardt (1981), Goudeau (1982), Zachoval (1982).

Avantajul principal al imunizării combinate este de a înlătura decalajul de cîteva luni care poate exista la 10—45% din vaccinați pînă la inducerea activă de anticorpi după vaccinare. Pe de altă parte, s-a demonstrat că perioada de înjumătățire a anticorpilor induși pasiv este, în medie, de 21 de zile. Goudeau (1982) a arătat că nivelul de anticorpi de 65 UI/ml, indus de o singură doză de Ig/Sp, scade la 10 UI/ml, după 60 de zile. Întreținerea unui nivel constant de anticorpi a fost realizată de autor prin combinarea a două doze de Ig/Sp cu trei doze de vaccin. Studiul a inclus 39 de persoane din unități de dializă, din care 11 cadre medicale. Cinci din 16 persoane areactive au dezvoltat infecția cu HBV, 2 din 5 avînd antigenemie HBs tranzitorie, iar alte 3 au dezvoltat anti-HBc. În grupa persoanelor areactive, s-au înregistrat 3 cazuri de infecție asimptomatică.

Aplicînd imunizarea dublă la 194 voluntari adulți — cadre medicale și 238 contacți ai purtătorilor cronici de HBV și comparînd rezultatele cu cele ale unui grup de control format din 108 subiecți imunizați numai activ, Zachoval (1984) nu a remarcat diferențe în rata răspunsului imun la cele două categorii, după 7 luni de la imunizare, incidența anti-HBs fiind de 94% la cei imunizați activ și de 96—98% la cei pasiv-activ.

Utilizarea imunizării pasiv-active deschide perspective promițătoare pentru protejarea persoanelor inoculate accidental cu HBV sau a contacților intimi ai cazurilor acute de hepatită B, la care administrarea numai de vaccin nu a realizat decît o protecție parțială (Prince, 1978), (Szmuness, 1981). Rezultate bune se estimează și la copiii născuți din mame contaminate cu virus sau la persoane recent introduse în zone cu risc mare de infecție (Barin, 1982), (Goudeau, 1982), (Maupas, 1982), (Mazel, 1983), (Zoulek, 1983), (Nair, 1984), (Zachoval, 1984), (Lo, 1985).

## 4.4. PROFILAXIA TRANSMITERII PERINATALE A VIRUSULUI HEPATITEI B

Prevenirea transmiterii perinatale a HBV se poate realiza prin imunoprevenție pasivă, activă sau pasiv-activă.

S-a încercat prevenirea infecției nou-născuților din mame cu hepatită B la sfîrșitul sarcinii atît cu IgN cît și cu Ig/Sp.

În privința IgN sînt o serie de controverse. Efectul protector a 2 ml IgN, administrată în primele 7 zile de la naștere, susținut de Varma (1976), nu a fost confirmat de Tong (1981), nici chiar în situația în care IgN a fost administrată în primele 12 ore de la naștere. Mai eficiente s-au



Scanned with OKEN Scanner

dovedit Ig/Sp, administrate în două prize, la naștere și la 1 lună interval (Kohler, 1974), (Reesink, 1979), (Seeff 1979).

O problemă, de asemenea, mult dezbătută și controversată este utilizarea Ig/Sp în prevenirea infectării copiilor proveniți din mame purtătoare cronice de virus. Unii autori (Skinhoj, 1978), (Beasley, 1978) au demonstrat că Ig/Sp nu preîntîmpină infecția cu HBV și nici instalarea ulterioară a portajului cronic, în timp ce rezultatele obținute de alții (Reesink, 1979), (Ivarson, 1979), (Jhaveri, 1980), (Stevens, 1980) au permis să stabilească două condiții esențiale ale eficienței protecției: imunoglobulinele trebuie administrate în primele ore după naștere și, ulterior, dozele repetate, și să fie folosite imunoglobuline cu titru mare de anticorpi, mai mare decît 100 UI/ml.

Urmărind, pe o perioadă de 18 luni, 34 copii imunizați pasiv cu Ig/Sp, în doze de 0,16 ml/kg corp, administrate la 48 de ore după naștere și repetate la 15 săptămîni, Yano (1980) a observat că nici unul dintre copii nu au dezvoltat antigenemie. La 13 dintre ei s-a extins perioada de urmărire pentru 32 de luni, 1 copil dezvoltînd, în această perioadă, anti-HBs și 3 copii, anti-HBc.

Investigarea serologică a markerilor HBV la 93 copii, grupați în trei categorii (care au primit NaCl, o singură doză de Ig/Sp și trei doze de Ig/Sp) efectuată de Stevens (1982) a relevat faptul că aproape toți copiii din prima grupă s-au contaminat, 91% din ei devenind purtători cronici. În schimb, la celelalte grupe s-a observat o reducere a ratei antigenemiei cronice, 51% din cei care au primit o singură doză și 24% din cei cu 3 doze de Ig/Sp au dezvoltat antigenemie cronică, existînd o diferență statistic semnificativă între prima grupă și celelalte două, precum și între grupa 2 și 3. Dezvoltarea antigenemiei cronice nu a fost influențată nici de sex, nici de alți factori, cum ar fi pozitivitatea sîngelui din cordon pentru HBsAg sau alăptarea. Debutul antigenemiei a fost mai rapid (3 luni) pentru prima grupă, de 6—12 luni pentru grupa a doua și de peste 15 luni pentru cei imunizați cu 3 doze de Ig/Sp. Două mecanisme ar putea explica acest fenomen; prelungirea perioadei de incubație sau continuarea expunerii la virus după scăderea nivelului de anticorpi.

Imunizarea pasivă nu împiedică întotdeauna dezvoltarea infecției, dar ea permite, la majoritatea infecțiilor clinice inaparente, să se ajungă la imunizare și nu la portaj cronic. Această modificare favorabilă s-ar putea datora unei atenuări a contagiunii virale pe perioada protecției cu imunoglobuline, peste această perioadă, copii dezvoltînd mult mai puțin o infecție persistentă, datorită modificării răspunsului imunitar cu vîrsta.

Protecția asigurată de Ig/Sp este imediată dar temporară, timpul de înjumătățire al anticorpilor fiind de 20 de zile. Nivelul minim protector este relativ și depinde de intensitatea contaminării, de doza de Ig utilizată, de ritmul de administrare (Beasley, 1978), (Shikata, 1982), (Stevens, 1982), (Ichida, 1983). Este dificil de a stabili ritmul de administrare al Ig/Sp deoarece nu este perfect elucidat mecanismul de transmitere al HBV de la mamă la copil. Contaminarea intrauterină pare a fi destul de rară, deși Beasley (1983) admite că 5—15% din mamele $HBeAg^+$ infectează copiii înainte de naștere, acești copii dezvoltînd portaj foarte curînd după naștere. În asemenea situații, imunoprevenția pasivă nu este eficientă. Marea majoritate a nou-născuților se contaminează în cursul travaliului. În asemenea cazuri, Ig/Sp sînt eficiente. Faptul că prevenția s-a produs chiar și în cazul în care sîngele cordonului a fost pozitiv



Scanned with OKEN Scanner

este o dovadă în plus că infectarea nu are loc în uter, pozitivitatea din cordon putînd fi dată de contaminarea maternală în timpul expulziei (Beasley, 1983).

Investigațiile efectuate în scopul aprecierii eficienței *imunizărilor active* la copii au demonstrat reacții favorabile de răspuns, cu un nivel de anti-HBs postvaccinal între 85—100% (tabelul 23).

*Tabelul 23*

**Eficiența vaccinării anti-hepatită B la copii**

| Autorul | Anul | Nr. imunizări | Răspuns imun (%) |
|---|---|---|---|
| Maupas | 1981 | 433 | 94,5 |
| Matsaniotis | 1981 | 150 | 96,0 |
| Barin | 1982 | 250 | 94,2 |
| Goudeau | 1982 | 280 | 96,6 |
| Beasley | 1983 | 240 | 85,0 |
| Lee | 1983 | 38 | 96,0 |
| Kang | 1983 | 148 | 84,4 |
| Kützner | 1983 | 7 | 100,0 |
| Yvonnet | 1984 | 183 | 93—94,6 |
| Pongripat | 1984 | 20 | 85,7 |
| Wong | 1984 | 140 | 96,0 |
| Chung | 1985 | 29 | 86,2 |
| Lo | 1985 | 38 | 79,0 |
| Xu | 1986 | 180 | 94,0 |
| Whan | 1986 | 76 | 90,0 |
| Oan | 1986 | 46 | 93,0 |
| Zanetti | 1986 | 92 | 100,0 |

Vaccinarea aplicată de Maupas (1981) la 433 sugari nou-născuți din mame contaminate cu virus, imediat după naștere și pînă la vîrsta de 2 ani s-a soldat cu un răspuns primar de anti-HBs în 94,5% a cazurilor, nivelul portajului fiind de 1,4% față de 9,5% la nevaccinați.

Barin (1982) a observat că răspunsul de anti-HBs după vaccinare de 94,2% la copii sub vîrsta de 1 lună, obținut după 3 administrări, a fost comparabil, ca frecvență și intensitate, cu cel obținut la copii mai mari de 1 lună.

Goudeau (1982) remarcă apariția de anti-HBs la 96,6% din copiii vaccinați, iar urmărirea timp de 2 ani a relevat un portaj cronic de 8,7% la vaccinați și de 19,8% la grupa de control. Răspunsul de anti-HBs dar mai ales menținerea titrului, sînt mai evidente dacă vaccinarea se face mai precoce (Brossard, 1982), (Mazel, 1985), (Boxall, 1986).

*Imunizarea pasiv-activă* se poate aplica copiilor în cazul în care mama este contagioasă o perioadă de timp mai lungă, cum este cazul portajului cronic de virus (Brossard, 1982), (Barin, 1982), (Goudeau, 1982), (Tada, 1982), (Mazel, 1984), (Katzner, 1984), (Nair, 1984), (Zanetti, 1986), situație în care contagiunea se poate produce nu numai la naștere ci și ulterior.



Scanned with OKEN Scanner

Efectul comparativ al imunizărilor active, activ-pasive și pasive a fost urmărit de mai mulți autori, ajungîndu-se la concluzia că imunizarea dublă este superioară. Se înregistrează astfel un răspuns de anticorpi de 75,3—85% după vaccinare, de 89—96% după imunizarea dublă (Beasley, 1983), (Kang, 1983), (Wong, 1984), (Chung, 1985), (Lo, 1985), (Esteban, 1986), de 70—75% după doze multiple de Ig/Sp și de 50% la o singură doză de Ig/Sp (Beasley, 1983).

Imunizarea combinată este foarte eficientă în reducerea portajului cronic de HBV la copii născuți din mame $HBeAg^+$. Un număr redus din copiii imunizați în această manieră (2—5,4%) au dezvoltat antigenemie cronică, cea mai mare parte dintre ei înainte de administrarea tuturor dozelor de vaccin (Amagase, 1986), (Shiraki, 1986), (Yano, 1986), (Yoshizawa, 1986), (Zanetti, 1986).

Imunizarea pasiv-activă este bine tolerată la vîrste mici, sub 3 luni (Mazel, 1984), recomandîndu-se aplicarea ei cît mai curînd posibil după naștere (Wong, 1984), (Boxall, 1986).

Conduita de profilactizare a nou-născuților din mame contaminate cu HBV depinde de tipul de infecție al mamei. Dacă în cursul sarcinii apar icter și fenomene clinice de infecție cu HBV, cercetarea markerilor serologici ai acestui virus se impune pe toată perioada graviditătii. Numai o seroconversie anti-HBs, apărută înainte de naștere, permite eventual neinstituirea profilaxiei la copil. În toate celelalte cazuri, se recomandă administrarea de Ig/Sp în primele ore sau cît mai curînd posibil: imunoglobuline asociate cu o vaccinare precoce, constituită din 3 doze de vaccin, 0,5 ml (10 μg) fiecare, una la naștere și celelalte două la vîrsta de 1 și 6 luni (Kim, 1986), (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1984).

În cazul în care mama se negativează imediat după naștere și deci nu mai constituie un pericol de contaminare pentru copil, vaccinarea nu mai este obligatorie, Ig asigurînd protecția necesară pentru perioada cu risc.

În situația în care mama are un portaj restant de HBsAg și eventual, este prezent, în ser, și HBeAg și după naștere, conduita profilactică trebuie să fie asemănătoare cu a nou-născuților din mame purtătoare cronice de virus (Brossard, 1982). Cum portajul cronic al mamei are puține șanse să dispară în primele luni după nașterea copilului, nou-născuții din asemenea mame se recomandă a fi profilactizați prin imunizare pasiv-activă; pericolul de contagiune fiind prelungit (Boxall, 1980).

Pentru Orientul Îndepărtat, unde transmiterea HBV este frecventă la naștere și unde infecția cu HBV este endemică (Beasley, 1983), se recomandă prevenția cu Ig/Sp completată imediat după naștere cu vaccin (Anderson, 1985), (Lo, 1985). În Africa, transmiterea are loc cu precădere după vîrsta de 5 luni (Prince, 1981), (Botha, 1984), (Mariner, 1985), (Tabor, 1985), motiv pentru care, în aceste zone, prevenția poate fi asigurată numai prin administrarea de vaccin (Tabor, 1985), (Hsu, 1986). Pentru alte areale geografice, opțiunea de imunizare și modalitatea de efectuare ține seama de frecvența transmiterii virusului la copii de către mamele infectate, precum și de starea de infecție a mamei.

Întreruperea contagiunii perinatale și a contaminării copiilor mici prin una din modalitățile amintite ar putea avea un impact major nu numai asupra numărului de purtători de virus, dar și asupra frecvenței BCF, mai ales pentru zone în care infecția cu HBV și transmiterea perinatală sînt frecvente.



Scanned with OKEN Scanner

## 4.5. PROFILAXIA INFECȚIILOR NOSOCOMIALE PRODUSE DE VIRUSUL HEPATITEI B

În condițile ecologiei complexe și particulare din spital, infecția hepatitică nosocomială necesită măsuri și acțiuni complexe de depistare, control și mai ales de prevenire.

Numeroase cercetări au stabilit că personalul medical este supus unui risc mărit de contaminare cu HBV, notîndu-se la această categorie de populație o incidență mult superioară atît a infecției acute, cît și a evidențelor serologice de contaminare.

Pe baza studiilor clinico-epidemiologice, s-a putut stabili de asemenea, că infecția hepatitică nosocomială este comună mai ales în acele unități unde există o mare densitate de surse de contagiune și unde sînt facilitate condițiile de vehiculare a HBV. Așa este cazul unităților de dializă, transplant, chirurgie cardiovasculară, centrele de recoltare și conservare a sîngelui, unitățile de chirurgie, obstetrică, de stomatologie sau laboratoarele clinice.

Măsurile profilactice ale infecțiilor nosocomiale produse de VHB trebuie să acționeze în trei direcții: descoperirea surselor de contagiune; minimalizarea condițiilor de răspîndire a virusului în mediul de spital prin crearea unor bariere artificiale între donator și receptor precum și imunizări active și pasive a personalului medical și ale pacienților din unitățile cu risc maxim.

### 4.5.1. DESCOPERIREA ȘI NEUTRALIZAREA SURSELOR DE INFECȚIE CU VIRUSUL HEPATITEI B DIN SPITAL

Se recomandă, în acest sens, organizarea de testări prin metode sensibile a serurilor provenite de la pacienții din spital și de la personalul medical în scopul depistării portajului.

Aceste măsuri care ar permite identificarea surselor epidemogene și neutralizarea lor, deși ar contribui la prevenirea extinderii procesului epidemiologic generat de HBV în unități de spital, întîmpină dificultăți de ordin economic și organizatoric. Aceste dificultăți se ivesc din cauză că, o asemenea testare înainte de admiterea bolnavului în spital, ar întîrzia cu cel puțin cîteva zile internarea, lucru care nu este posibil pentru cazurile de urgență. De asemenea, screeningul tuturor pacienților ar fi costisitor și greu de realizat, motiv pentru care, în unele țări, testarea a fost introdusă numai pentru pacienții din unități de dializă.

Dacă în cazul purtătorilor cronici de virus, pacienți, s-ar putea lua unele măsuri de prevenție (izolări de restul pacienților, instrumentar de folosință unică etc.), portajul cronic de virus al personalului medical ridică serioase probleme etice și sociale.

Deși s-au înregistrat cazuri de contaminare a pacienților de către cadre medicale purtătoare cronice de HBsAg, totuși această modalitate de transmitere este relativ rară, dacă măsurile de asepsie, dezinfecție, igienă personală a cadrelor medicale sînt riguros respectate (La Breque, 1981), (Mosley, 1982).



Scanned with OKEN Scanner

Mosley (1980) ridică problema, dacă numărul surselor epidemogene din unitățile spitalicești, respectiv frecvența transmiterii în spitale, sînt chiar atît de mari încît să se impună o testare obligatorie a cadrelor și dacă sînt necesare anumite măsuri restrictive pentru personalul medical cronic infectat.

Dacă ar fi instituit un asemenea screening serologic, el ar trebui limitat la personalul medical care are contact fizic direct cu pacienții din unitățile cu mare circulație a HBV. Ritmul lunar de efectuare a testărilor ar fi destul de greu de realizat, iar extinderea perioadei de control la 6 sau 12 luni ar fi ineficientă, această perioadă permițînd contaminarea medic-pacient, un nou purtător cronic cadru sanitar ar fi astfel depistat prin asocierea cu boala indusă la un pacient. Autorul consideră mult mai eficient un program de vaccinare pentru personalul medical din unități cu mare endemicitate a infecției, față de un screening permanent, ca măsură protectivă a cadrelor de spital, vaccinarea nesuplinind însă măsurile generale de prevenție. Dacă totuși acest screening, fie el și ocazional, se face, Mosley (1982) și Scheiermann (1985) recomandă decelarea anti-HBc, care poate da indicații asupra infectivității, delimitînd zone din spital nesuspectate dar cu posibilități de transmitere a HBV.

Deoarece numai o mică parte din medici transmit infecția la pacienți (La Breque, 1981), (Mosley, 1982), se consideră că ar fi o nedreptate restrîngerea activități medicale sau impunerea unor restricții de nepracticare a activității medicale, restricții care ar avea serioase consecințe și implicații sociale, dar se pot impune măsuri de igienă și de protecție care să menajeze pacienții.

Introducerea unor măsuri preventive de tipul controlului serologic al pacienților la internare, cu segregarea celor pozitivi, precum și a măsurilor de protecție individuală, întreprinse în unele unități de dializă, au dus la o descreștere semnificativă a seropozitivității pentru HBsAg atît a personalului cît și a pacienților. Astfel, față de incidența HBsAg de 3% la 33.875 pacienți în anul 1976, în 1980, seropozitivitatea, pentru acest marker, a fost de 1% la 62.730 pacienți investigați. Antigenemia HBs la personalul medical a scăzut și ea, pentru aceeași perioadă, de la 2,6% (15.946 testări) la 0,7% (24.853 examinări). (Alter, 1983).

### 4.5.2. NEUTRALIZAREA TRANSMITERII VIRUSULUI HEPATITEI B ÎN UNITĂȚI DE SPITAL

Diseminarea agenților patogeni în mediul extern, de la sursă la organismul receptiv este realizată prin elemente de vehiculare care, la rîndul lor, pot contamina diverse suporturi materiale.

Ținînd seama de cantitatea extrem de mică de HBV necesară pentru a induce infecția la om, de rezistența relativ mare a acestuia în mediul extern, posibilitățile de diseminare a virusului în mediul spitalicesc sînt numeroase. HBsAg fiind detectat pe o mare varietate de materiale în ambianța de spital.

În acest sens, igienizarea mediului ambiant și decontaminarea diverselor materiale sau obiecte din jurul celor infectați are o deosebită importanță atît în acțiunile de combatere cît și în cele profilactice.

Scanned with OKEN Scanner

Cercetări bazate pe tehnici sensibile de decelare a HBsAg au relevat ca factori de risc, în infecțiile nosocomiale hepatitice, atît mediul neanimat de spital cît și echipamentul medical.

Decontaminarea se adresează astfel produselor patologice ale bolnavului sau purtătorului, lenjeriei, obiectelor de uz comun sau personal, camerei, instrumentarului medical, aparaturii de laborator etc.

În unități medicale cu risc mare de contaminare cu HBV (unități de dializă, bănci de sînge, laboratoare de serologie și hematologie, unități chirurgicale etc.), există o gamă foarte largă de suporturi contaminate: părți componente ale aparatelor de dializă, inclusiv a membranelor (Opatrany, 1982), pereții încăperilor, centrifugele, stativele pentru hematocrit, mesele de lucru, mînerul telefonului, fișele bolnavilor etc (Pattison, 1975), (Duca, 1981).

Este interesantă, în acest sens, explorarea făcută de Lauer (1979) în laboratoare de serologie unde constată că exteriorul eprubetelor, degetele tehnicienilor, dermatografele, stativele, mesele de lucru, fișele sau protocoalele de experiențe au fost contaminate cu HBV.

Un alt studiu, întreprins de Centrul pentru Controlul Îmbolnăvirilor din SUA, a demonstrat că este posibilă recuperarea a 100—120 ml sînge HBsAg pozitiv de pe mîinile tehnicienilor care au manipulat produse contaminate (Morbidity, Mortality Weekly Report, 1980). Este, în acest sens, posibil un transfer mînă-gură prin intermediul țigării sau în timpul meselor.

Dovedirea acestei posibilități de contaminare întărește și mai mult obligația de a folosi mănuși de protecție, dublată, pentru personalul de laborator, de o dezinfecție riguroasă a mîinilor.

Pentru dezinfecția obiectelor contaminate se folosesc dezinfectante ca: glutaraldehida 2%, alcoolul izopropilic cu adaus de nitrat de sodiu 0,2% alcoolul etilic sau izopropilic cu adaus de iodofori 0,2%, formaldehida 8—12%, săruri cuaternare de amoniu, iodofori, hipocloritul de sodiu, acidul sulfo-cromic (Bryan, 1976), (Melnick, 1976), (Duckworth, 1979), (Kaboth, 1974), (Babeș, 1978).

Pentru decontaminarea mîinilor sînt recomandate preparate pe bază de săruri cuaternare de amoniu, zefirol sau bromocet 1% (Kaboth, 1974), (Bryan, 1976).

Se impune luarea unor măsuri pentru protecția personalului medical, mai ales cel care deservește unități cu mare endemicitate, a infecției, măsuri care includ igiena individuală, protecția individuală, cunoașterea și efectuarea corectă a tehnicilor uzuale de laborator, acțiuni organizatorice privind spațiul de laborator etc.

Personalul medical trebuie instruit în cunoașterea noțiunilor epidemiologice de bază ale infecției cu HBV, în special să cunoască mecanismele posibile de transmitere a virusului, posibilitățile prin care se pot contamina de la bolnavi sau din anturajul spitalului, rezistența mare a HBV în mediul extern, care permite întreținerea contaminării în ambianța de spital.

Cadrele sanitare care au risc mare de contaminare sînt obligate să poarte halate, șorțuri, mănuși, măști, bonete, ochelari etc.

Se interzice fumatul sau consumul alimentelor în laborator, se respectă o igienă riguroasă a mîinilor, care trebuie spălate și dezinfectate după fiecare manipulare sau procedură medicală care ar putea implica contaminarea cu sînge sau alte produse provenite de la bolnavi sau purtători (Kaboth, 1974), (Rozen, 1976).



Scanned with OKEN Scanner

Cunoașterea și efectuarea corectă a manoperelor uzuale de pipetare, centrifugare, înfiolare, stocare a materialului infecțios se impun a fi respectate pentru a evita stropirea tegumentelor sau a mucoaselor, precum și pentru evitarea ingerării de produse contaminate. Se recomandă astfel, manipularea pipetelor cu tetine sau utilizarea dispozitivelor de aspirare, golirea cu mare atenție a pipetelor, pentru a înlătura stropirea sau pulverizarea materialului în aer sau pe suprafețe, automatizarea pipetării serurilor, utilizarea sticlăriei sterile sau de proveniență unică (Duckworth, 1979). Toate operațiile de laborator: primirea, despachetarea, înfiolarea de probe contaminate cu HBV se face numai în locuri anume destinate și marcate cu semnul „contagiune" și de către persoane instruite în acest sens.

Controlul prezenței HBsAg în probele de ser sau sînge, care urmează să se prelucreze în diverse laboratoare și manipularea lor cu maximă atenție, ar putea contribui la limitarea infectării personalului cît și la contaminarea eventuală a altor probe de sînge.

În cercetarea efectuată de Rozen (1976) pe 1945 probe de sînge, provenite de la 639 pacienți, 3,8% din ele au avut evidențe de contaminare (2% pentru HBsAg și 1,8% pentru anti-HBs). Deși cifrele sînt apropiate de cele înregistrate la populație, în general, autorul consideră că, în cazul personalului din laboratoarele clinice, riscul de contaminare este mare datorită contactului nemijlocit cu produsul contaminat și prin imposibilitatea de recunoaștere a probelor pozitive pentru HBV.

O cercetare asemănătoare, pe 1452 seruri prelucrate în diverse laboratoare clinice, efectuată de Sabău (1982), identifică 147 seruri contaminate (10,1%), cu precădere serurile provenite din laboratoarele de serologie și biochimie.

În funcție de pericolul și riscul de infecție se impune necesitatea organizării spațiilor de laborator care să asigure un circuit corespunzător al produselor patologice, cu spații separate de primire, înfiolare a materialului, spații pentru pregătirea și prelucrarea lor, respectiv de decontaminare, sterilizare și spălare a recipientelor.

Deoarece instrumentarul medical de orice natură poate să asigure contaminarea organismului cu HBV prin proceduri parenterale se recomandă sterilizarea corectă a acestuia prin autoclavare.

Intervenția chirurgicală sau de explorare diagnostică invazivă reprezintă risc pentru infecțiile nosocomiale prin crearea soluției de continuitate, crearea zonelor de minimă rezistență, prin introducerea de proteze și transplante.

Se impune ridicarea la cota cea mai înaltă a metodelor de lucru aseptice (Oană, 1981), o conduită adecvată de utilizare a metodelor de sterilizare, controlîndu-se riguros acele modalități terapeutice sau diagnostice care au rol în diseminarea infecției.

Creșterea disciplinei în muncă, a spiritului de răspundere și a profesionalității cadrelor medicale sînt imperative ce se impun.

Suprimarea transmiterii HBV pe calea mediului fizic în spital necesită deci aplicarea unui complex de măsuri organizatorice, funcționale, de comportament: supravegherea atentă clinico-epidemiologică și prin laborator a unităților sanitare; asigurarea condițiilor de segregare a pacienților contaminați de cei necontaminați; măsuri corecte de dezinfecție și sterilizare; evitarea suprasolicitărilor spațiului de spitalizare; respectarea de către personalul sanitar a prescripțiilor de igienă instituțională.



Scanned with OKEN Scanner

Se realizează prin vaccinări și/sau administrări de imunoglobuline.

Numeroase studii au apreciat eficiența imunoprofilaxiei pasive prin IgN și Ig/Sp în caz de contaminări percutane, accidentale, cu HBV, rezultatele fiind contradictorii, de la efecte bune, identice, după utilizarea IgN sau Ig/Sp (Iwarson, 1977), sau superioare în cazul folosirii Ig/Sp (Maupas, 1978), (Seeff, 1978), (Pezzella, 1985), (Masuko, 1985), (Winsnes, 1986), la efecte nule, în sensul că Ig/Sp nu preîntîmpină infecția, ci produc doar o prelungire a perioadei de incubație a bolii (Grady, 1978), (Prince, 1978) sau mitigarea ei (Hoofnagle, 1979).

Eficiența imunopreveției active, tradusă prin valori ridicate ale anticorpilor apăruți postvaccinal și prin proporțiile mari de persoane cu răspuns pozitiv, a fost semnalată de: Maupas (1978, 1981), Dienstag (1982, 1984), Goudeau (1982), Guesry (1982), Hollinger (1982), Szmuness (1982), Reerink (1983), Stevens (1984), Yeoh (1984), Alter (1985), Davidson (1985), Readfield (1985), Amagase (1986), Deinhardt (1986), Stevens (1986).

Imunizarea pasiv-activă, care permite instalarea rapidă și întreținerea imunității, pare a fi conduita cea mai bună care trebuie aplicată în caz de evidențe certe de contaminare cu HBV sau de risc iminent de infecție, atît la cadre medicale cît și la pacienți (Goudeau, 1978, 1982), (Szmuness, 1981), (Grob, 1983).

În decizia de instituire a profilaxiei persoanelor expuse accidental la produse patologice, care ar putea conține HBsAg (mai ales cadre medicale), trebuie să se țină seama dacă persoana a fost sau nu vaccinată; dacă se cunoaște proveniența sursei de contagiune; dacă sîngele sau alte produse patologice conțin HBsAg (Comitetul de Avizare al Practicilor de Imunizare—SUA, 1985).

1. Persoanele nevaccinate anterior și expuse surselor de infecție cu HBV se vor imuniza astfel:

a) Dacă sursa este cunoscută și conține HBsAg se va administra o doză de Ig/Sp în primele 24 de ore de la accident (0,06 ml/kgcorp) și 3 doze de 20 μg vaccin, prima doză împreună cu Ig/Sp sau separat dar nu la un interval mai mare de 7 zile, a doua doză la 1 lună și a treia doză de vaccin la 6 luni;

b) Dacă proveniența sursei este cunoscută dar nu se știe dacă conține HBsAg se va efectua o vaccinare completă. În cazul în care în decurs de 7 zile se dovedește că sursa este $HBsAg^+$ se vor administra și Ig/Sp;

c) Dacă sursa este necunoscută, se va face o vaccinare completă, prima doză de vaccin la maximum 7 zile de la expunere.

2. La persoanele vaccinate anterior expunerii la virus, decizia de imunizare este în funcție de sursa de contagiune și de nivelul de anticorpi pe care persoana îl are:

a) Dacă sursa este cunoscută și pozitivă pentru HBsAg: persoanelor vaccinate complet și cu un răspuns adecvat de anti-HBs (10 SRU în RIA) nu li se va face o nouă prevenție; persoanele cu vaccinare incompletă și cu un nivel scăzut de anticorpi vor primi o doză de Ig/Sp și vaccinare completă; persoanele cu reactivitate postvaccinală mai slabă și cu un nivel insuficient de anti-HBs la momentul accidentului vor primi o doză de Ig/Sp și o doză de vaccin (20 μg) imediat după accident; persoanele



Scanned with OKEN Scanner

cu un nivel redus de anticorpi în momentul expunerii, dar care au avut o reactivitate bună la vaccinarea din antecedente, vor primi numai o doză de vaccin (20 μg);

b) Dacă sursa este cunoscută dar nu se știe statusul pentru HBsAg sînt 2 posibilități: în cazul în care sursa provine de la persoane cu risc mare de contagiune sau, testîndu-se, se constată $HBsAg^+$ se va administra Ig/Sp și vaccin, o doză; dacă sîngele provine de la persoane cu risc mic de contaminare nici testarea sursei pentru HBsAg și nici a persoanei accidentate pentru anti-HBs nu sînt recomandate;

c) Pentru surse necunoscute, riscul fiind minim, nu se face profilactizare.

Scanned with OKEN Scanner

## 5. BIBLIOGRAFIE SELECTIVĂ


Aach, R. D.; *Hepatitis prophylaxis*, John Hopkins Med. J., 1982, 151: 318—325.

Alter, H. J., *The infectivity of the healthy HBsAg carrier*, în *Virus and the Liver*, sub red. Bianchi, L., Sickinger, K., Gerok, W., Stalder, G. A., HTP Press Limited, Falcon House, England, 1980: 261—266

Alter, H. J.: *The evolution, implications and applications of hepatitis B vaccine*, J.A.M.A., 1982, 247: 2272—2275.

Amoroso, P., Giogia, A., Fica, P., Lettieri, G., de Stefano, G., Scala, V., Pesce, G., Pempinello, R., Finelli, L., Pierri, G., *Delta infection in the Naples area. Epidemiologic and clinical significance*, J. Hepatol., 1986, 2: 11—18.

Anderson, M. G., Murray-Lyon, I. M., *Hepatitis B vaccine*, Postgraduate Doctor, 1985, 7: 184—188.

Andreicuț, S., Makkai, M., Kerekes, M., *Corelații biochimice în hepatitele virale acute umane*, Med. int., 1979, 31: 131—136.

Anghelescu, M., Chiotan, M., Dancu, I., Perederi, S., State, D., Pavel, A., Perederi, L., Pavlovici, M., *Evoluția comparativă în convalescență a hepatitelor de tip A, B și NANB*, Al V-lea Congres Național de Boli Infecțioase și Epidemiologie, București, 1985, vol. rez. pag. 161—162.

Ascione, A., Forte, G. B., Amitrano, L., Bellis, G., Pandolfo, G., Iaccarino, L., Mariconda, M., Petringa, D., Utech, W., Vacca, C., *Serological markers of HBV infection in the healthy volunteer blood donoris in Campania*, Vox Sang., 1981, 41: 146—150.

Babeș, V. T., Steiner, N., Buzernescu, G.: *ABO blood groups and HBsAg subtypes and titers in healthy carriers*, Vox Sang., 1977, 33: 252—256.

Babeș, V. T., Berca, C., Steiner, N.; *Some immunological features in asymptomatic HBsAg carriers*, Rev. roum. Méd-Virol., 1978, 29: 65—68.

Babeș, V. T.; *Virusurile hepatitice*, Edit. Acad. RSR, 1983.

Balș, M., Bocîrnea, C., Hagiescu, L.; *Contribuții recente la diagnosticul biologic al hepatitei virale*, Viața med., 1970, 17: 251—256.

Balș, M.; *The incidence of hepatitis with HBAg among the medico-sanitary personnel*, Rev. roum. Méd-Virol., 1974, 25: 365—369.

Barre-Sinoussi, F., Nugeyre, M. T., Girard, M., Tron, F., Chermann, J. C., *Laboratory and serological studies argue against possible transmission of AIDS by hepatitis B vaccine*, Lancet, 1985, II: 274.

Barbu, N., Străin, R., Novac, E., *Antigenul Australia*, Edit. Facla, 1977, 150.

Barin, F., Yvonnet, B., Goudeau, A., Cousarget, P., Chiron, J., Denis, F., Mar, I. D., *Hepatitis B vaccine: further studies in children with previously acquired hepatitis Bs antigenemia*, Infect. Immun., 1983, 41: 83—87.

Barker, L. F., Dodd, R. Y., Sandler, S. G., *Epidemiology of hepatitis B and post-transfusion and nosocomial hepatitis*, în *Viral Hepatitis:* Laboratory and Cli-




Scanned with OKEN Scanner

nical Science, sub red. Deinhardt, F., Deinhardt, J., Marcel Dekker Inc., New York, Basel, 1983: 215—229.

Beasley, R. P., Lin, C. C., Chien, C. S., Chen, C. J., Hwang, L. Y.; *Geographic distribution of HBsAg carriers in China*, Hepatology, 1982, 5: 553—556.

Beasley, R. P., Lee, G. C., Roan, C. H., Hwang, L. Y., Lin, C. C., Huang F. Y., Chen, C. L.; *Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infection with HBIG and hepatitis B vaccine*, Lancet, 2: 1099—1102, 1983.

Beasley, P. R., *Postnatal infectivity of HBsAg carrier mothers*, J. Infect. Dis., 1983, 147 : 185—190.

Belaşcu, M., *Antigenul Australia în patologia renală*, Viaţa med., 1976, 23 : 77—81.

Blumberg, B. S., *Australia Antigen and the prevention of posttransfusion hepatitis*, Vox Sang., 1985, 48 : 55—59.

Bocîrnea, C., *Hepatita posttransfuzională non-A, non-B cu evoluţie în două puseuri, recădere sau infecţie dublă?* Viaţa med., 1983, 30 : 137—138.

Bonino, F., Hoyer, B., Shih, W. K., Rizzetto, M. Purcell, R. H., Gerin, J. L., *Delta hepatitis agent: structural and antigenic properties of the delta — associated particles*, Infect. Immun., 1984, 43 : 1000—1005.

Bonino, F., Caporaso, N., Dentico, P., Marinucci, G., Valeri, L., Craxi, A., Ascione, A., *Familiar clustering and spreading of hepatitis delta virus infection*, J. Hepatol., 1985, 1 : 221—226.

Bréchot, C., Pourcel, C., Hadchouel, M., Dejean, A., Louise, A., Scotto, J., Tiollais, P.: *State of HBV—DNA in liver disease*, Hepatology, 1982, 2 : 27—33 (suppl.).

Bréchot, C., Degos, F., Lugassy, C., Thiers, V., Zafrani, S., Franco, B., Bismuth, H., Trepo, C.: *Hepatitis B virus DNA in patients with chronic liver disease and negative test for HBsAg* N. Engl. J. Med., 1985, 312 : 270—276.

Brossard, Y., *La transmission des viruses de l'hépatite de la mère à son foetus ou à son nouveau-né*, Ann. Pediat., 1982, 29 : 457—466.

Brown, S. E., Stanley, C., Howard, C. R., Zuckerman, A. J., Steward, H. W., *Antibody responses to recombinant and plasma derived hepatitis B vaccines*, Br. Med. J., 1986, 292 : 159—161.

Brummelhuis, H. G., *Preparation of hepatitis B vaccine*, Hepatology, 1983, 13 : 2037.

Buligescu, L., *Bolile ficatului, căilor biliare, pancreasului*, Edit. Medicală, Bucureşti, 1981.

Buligescu, L., Şerbănescu, M., Vişinoiu, M., Buligescu, S., *Studiul epidemiologic al factorilor de risc şi al evoluţiei neoplasmului hepatic primitiv*, Viaţa med., 1984, 31 : 169—180.

Butur, D., Hadadea, L. E., Bălteanu, M., Combiescu, A. A., *Model experimental de vaccin hepatitic B*, Al V-lea Congres Naţional de Boli Infecţioase şi Epidemiologie, Bucureşti, 1985, vol. rez. pag. 204.

Cajal, N., Strati, I., Copelovici, Y., *Trends in the rapid diagnosis of viral infections*, Rev. roum. Med.-Virol., 1983, 34 : 131—149.

Chiaramonte, M., Floreani, A., Zampieri, L., Trivello, R., Moschen, M., Silnav, C., *Serological evidence of HAV and HBV infection in children and adolescents*, în *Viral Hepatitis*, sub red, Hopkins, R., Field, S., Gordon Sanderson Inc. Scotland, 1983 : 37.

Chu, C. M., Karayiannis, P., Fowler, M. J., Monjardino, J., Liaw, Y. F., Thomas, H. D., *Natural history of chronic hepatitis B virus infection in Taiwan: studies of HBV—DNA in serum*, Hepatology, 1985, 5 : 431—434.

Coursaget, P., Yvonnet, B., Relyved, E. H., Barres, J. L., Diop-Mar, I., Chiron, J. P., *Simultaneous administration of diphtheria-tetanus-pertusis-polio and HB vaccines in a simplified immunization program: immune response to diphtheria toxoid, tetanus, toxoid, pertussis and HBsAg*, Infect. Immunity, 1986, 51 : 784—787.



Scanned with OKEN Scanner

Couroucé, A. M., Soulier, J. P., *Further data on HBs subtypes, geographical distribution*, Dev. Biol. Stand., 1975, 30 : 137—151.

Craxi, A., Raimondo, G., Longo, G., Giannuoli, G., De Pasquale, R., Caltogiorne, M., Patti, S., Squadrito, G., Pagliaro, L., *Delta agent infection in acute hepatitis and chronic HBsAg carriers with and without liver disease*, Gut, 1984, 25 : 1288—1290.

Crosnier, J., Jungers, P., Couroucé, A. M., Leplanche, A., Benhamou, E., Degas, F., *Randomised placebo-controlled trial of HBsAg vaccine in French hemodialyses units*, Lancet, 1981, 1 : 455—459.

Cruceanu, A., Babeș, V. T., Milcov, V., *Serological determinants of Australia antigen*, Rev. roum. Méd.-Virol., 1973, 10 : 261.

Dan, N. V., *Incidența AgHBs la persoanele spitalizate, implicații epidemiologice*, Viața med., 1979, 26 : 113—114.

Deinhardt, F., Jilg, W., Zoulek, G., Lorbeer, B., *Clinical evaluation of a recombinant hepatitis B vaccine*. International Symposium on Viral Hepatitis, 1984, San Francisco.

Dienstag, J. L., Werner, B. G., Polk, F., Snydman, D. R., Craven, D. F., Platt, R., Grady, G. F., *Hepatitis B vaccine in healthy care personnel: safety, immunogenicity and indicators of efficacy*, Ann. Inter. Med., 1984, 101 : 34—40.

Dienstag, J. L., Werner, B. G., Polk, B. F., *Hepatitis B vaccine in healthy care personnel*, Hepatology, 1982, 2 : 696—702.

Ditzhuijsen, T. J., *Use of molecular hybridization to detect HBV infection and its clinical significance*, Neth. J. Med., 1986, 29 : 37—41.

Dragomirescu, M., Novac, E., Buzinschi, S., *Patogenia infecțiilor*, Edit. Facla, Timișoara, 1980 : 142.

Dragomirescu, M., Negruțiu, L., Ternesz, P., Novac, E., Dragomirescu, L., *Contribuții privind structurile HLA în infecția prelungită cu HBV*, Viața med., 1983, 30 : 29—33.

Duca, M., *Infecții virale mai importante potențial nosocomiale*, Rev. med. chir., Iași, 1981, 75 : 176—185.

Dumitrașcu, D., Tăpălagă, D., Părău, N., Radu, D., Abrudan, O., Fodor, I., Coldea, A., Stanciu, L., *Factorii intrinseci ai evoluției hepatitei cronice*, Clujul med., 1982, 60 : 32—37.

Duminică, Al., Bocîrnea, C., *Contribuții la problema izolării hepatitelor virale în spital (măsuri de combatere a infecțiilor încrucișate cu virusurile A și B)*, Viața med., 1978, 25 : 161—164.

Edman, J. C., Hallewell, R. A., Valenzuela, P., Goodman, H. M., Rutter, W. J., *Synthesis of HBs and HBeAg in E. coli*, Nature, 1981, 291 : 503—504.

Farci, P., Barbara, C., Navone, C., Bartolotti, F., Vajro, P., Caporaso, N., Vegnente, A., Ansaldi, N., Rizzetto, M., Tolentino, P., Calzia, R., *Infection with the delta agent in children*, Gut, 1985, 26 : 4—7.

Feuerhake, A., Lavchardt, W., Wille, W., Meiners, G., Muller, R., *HBV-vaccination in recipients of kidney allografts and in patients undergoing chronic haemodialysis treatment*, în *Viral Hepatitis*, sub red. Hopkins, R., Field, S., Gordon Sanderson Inc. Scotland, 1983 : 167—170.

Florescu, P., *Particularități morfolezionale ale hepatopatiilor cronice la copil*, Pediatr. obs. ginec., 1984, 33 : 61—67.

Fodor, O., *Hepatita cronică, aspecte clinice și evolutive*, Clujul med., 1976, 49 : 141—148.

Frosner, G. G., Roggendorf, M., Frosner, H. R., Gerth, H. J., *Epidemiology of hepatitis A and B infection in Western European countries and in Germans traveling abroad*, în *Viral Hepatitis*, sub red. Szmuness, W., Alter, H. J., Maynard, J. E., The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1982 : 157—167.



Scanned with OKEN Scanner

Galea, G., Dănilă, I., Voinescu, V., *Studiul privind semnificația antigenului Australia în hepatitele cronice*, Med. int., 1978, 30 : 335—340.

Garibaldi, R. A., *Transmission of hepatitis B and AIDS*, Infection Control, 1986, 7 : 132—134.

Gerety, R. J., *Active immunization/HBsAg particle vaccines*, în *Hepatitis B*, sub red. Gerety, R. J., Academic Press Inc., Orlando, 1985 : 385—411.

Greenfield, C., Farci, P., Osidiana, V., Macpherson, C. N., Romig, T., Zeyhle, E., French, M., Johnson, B., Tukel, P., Thomas, H. C., *Hepatitis delta virus infection in Kenya*, Am. J. Epidemiol., 1986, 3 : 416—423.

Goh, C. L., Rajan, V. S., Chan, S. H., Kamarudin, A., *Hepatitis B infection in prostitutes*, Int. J. Epidemiol., 1986, 15 : 112—115.

Gorgan, V., Gidaly, M., Onesciuc, C., Nanulescu, L., Cîrstina, D., Zane, V., Diaconescu, S., Tivadar, G., Petcu, D., Feticu, M., Moraru, M., Moșoigo, S., Ungureanu, O., *Criterii de participare a trecerii hepatitei virale acute B în infecție cronică*, Al V-lea Congres Național de Boli Infecțioase și Epidemiologie, București, 1985, vol. rez. pag. 178—179.

Govindarajan, S., Chin, K. P., Redeker, A. G., Peters, R. L., *Fulminant B viral hepatitis: role of delta agent*, Gastroenterol., 1984, 86 : 1417—1420.

Goudeau, A., Dubois, F., Dubois, M. C., Long, C., Mazet, M. C., *Immunogenicity of low doses (1,25 and 0,31 ug) hepatitis B vaccine*, Lancet, 1984, 2 : 1091—1092.

Grist, N. R., *Infection hazards in clinical laboratories*, Scot. Med. J., 1981, 26 : 197—210.

Gust, I. D., *Hepatitis B vaccine*, Medical Progress, 1983, 10 : 6—8.

Hadchouel, M., Scotto, J., Huret, J. L., Molinie, C., Villa, E., Degos, F., Bréchot, C., *Presence of HBV—DNA in spermatozoa: a possible vertical transmission of HBV via the germ line*, J. Med. Virology, 1985, 16 : 61—66.

Hadler, S. C., Monzon, M., Ponzetto, A., Anzola, E., Rivero, D., Mondolfi, A., *Delta virus infection and severe hepatitis — an epidemic in the Yucpa Indians of Venezuela*, International Symposium on viral hepatitis, San Francisco, 1984.

Hadziyannis, S. J., Leiberman, H. M., Karvountzis, G. G., Shafritz, D. A., *Analysis of liver disease, nuclear HBeAg, viral replication and HBV—DNA in liver and serum of HBeAg vs. anti-HBe positive carriers of HBV*, Hepatology, 1983, 3 : 656—663.

Hagiescu, L., *Antigenul Australia. Stadiul actual al cunoștințelor*, Bacteriol. Virusol. Parazitol. Epidemiol., 1973, 18 : 97—108.

Hilleman, M. R., Buynak, E. B., McAller, W. J., McLean, A. A., Provost, P. J., Tatell, A. A., *Hepatitis A and hepatitis B vaccines*, în *Viral Hepatitis*, sub red. Szmuness, W., Alter, H., Maynard, J., The Franklin Institute Press, Philadelphia, 1982 : 385—397.

Holland, P. V.: *Available methods to further reduce posttransfusion hepatitis*, în *Viral Hepatitis* sub red. Szmuness, W., Alter, H., Maynard, J., Franklin Institute Press, Philadelphia, 1982 : 563—571.

Hollinger, F. B., *Anti-HBs responses to vaccination with a human hepatitis B vaccine made by recombinant DNA technology in yeast*, J. Infect. Dis., 1986, 153 : 156—159.

Hoofnagle, J. H., *Type, B hepatitis: virology, serology and clinical course*, Seminars Liver Dis., 1981, I : 7—14.

Hoofnagle, J. H., *Serodiagnosis of acute viral hepatitis*, Hepatology, 1983, 3 : 267—268.

Ivan, A., Tiron, S., Cotor, F., Oană, C., Zavate, O., *Riscul transmiterii infecției*



Scanned with OKEN Scanner

Redactor: FELICIA TEODOR
Tehnoredactor: A. MOLNAR

Apărut: 1987. Bun de tipar: 28.02.1987. Comanda nr. 2759.
Coli de tipar: 12,25. Hîrtie: velină 70 g/mp. Format: 16/70×100.

Tiparul executat sub comanda nr. 545/1986
la ÎNTREPRINDEREA POLIGRAFICĂ CLUJ,
Municipiul Cluj-Napoca
B-dul Lenin nr. 146.
Republica Socialistă România

Scanned with OKEN Scanner